

DIE DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG
DER ELEKTRONENMIKROSKOPIE
BEI FRAGLICHEN
HAUTRETIKULOSEN

Hans Maier

*Diss
München
1984*

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

D I E D I A G N O S T I S C H E B E D E U T U N G
D E R E L E K T R O N E N M I K R O S K O P I E
B E I F R A G L I C H E N H A U T R E T I K U -
 L O S E N

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

H a n s M a i e r

aus Mainburg

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Ch.Schmoeckel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der

mündlichen Prüfung: 04. Oktober 1984

Meiner Frau Marianne

1.1	Einleitung	1
2.1.1	Einleitung	2
2.1.2	Einleitung	3
2.1.3	Einleitung	4
2.1.4	Einleitung	5
2.1.5	Einleitung	6
2.1.6	Einleitung	7
2.1.7	Einleitung	8
2.1.8	Einleitung	9
2.1.9	Einleitung	10
3.1	Einleitung	11
3.1.1	Einleitung	12
3.1.2	Einleitung	13
3.1.3	Einleitung	14
3.1.4	Einleitung	15
3.1.5	Einleitung	16
3.1.6	Einleitung	17
3.1.7	Einleitung	18
3.1.8	Einleitung	19
3.1.9	Einleitung	20
3.2	Einleitung	21
3.2.1	Einleitung	22
3.2.2	Einleitung	23
3.2.3	Einleitung	24
3.2.4	Einleitung	25
3.2.5	Einleitung	26

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. ORTSSTÄNDIGE, NICHT-LYMPHOZYTÄRE ZELLEN BEI IMMUNREAKTIONEN	3
2.1. <u>Zellarten</u>	4
2.1.1 Histiozyten	4
2.1.2 Monozyten	7
2.1.3 Epitheloidzellen	9
2.1.4 Riesenzellen	11
2.1.5 Langerhanszellen	13
2.1.6 Dendritische Retikulumzellen	15
2.1.7 Interdigitierende Retikulumzellen	17
2.1.8 Fibroblasten	19
2.1.9 Myofibroblasten	20
2.2. <u>Eigenschaften mononukleärer Phagozyten</u>	22
2.2.1 Ursprung	22
2.2.2 Enzymzytochemie	24
2.2.3 Immunzytologie	26
2.2.4 Funktionen	28
2.2.5 Sekretion	31

3.	HAUTINFILTRATE BEI TUMORÖSEN HISTIOZYTÄREN ERKRANKUNGEN	37
3.1	<u>Ultrastrukturelle Marker</u>	37
3.1.1	Lysosomale Derivate	37
3.1.2	Granula	38
3.1.3	Vesikuläre Strukturen	39
3.1.4	Weiterführende Marker	40
3.2	<u>Krankheitsbilder</u>	41
3.2.1	Fibroblastisch-histiozytäre Erkrankungen	42
3.2.1.1	Atypisches Fibroxanthom	42
3.2.1.2	Dermatofibrom/Histiozytom	43
3.2.1.3	Dermatofibrosarcoma protuberans	44
3.2.1.4	Malignes fibröses Histiozytom	45
3.2.2	Xanthomatöse Erkrankungen	47
3.2.2.1	Juveniles Xanthogranulom	47
3.2.2.2	Nekrobiotisches Xanthogranulom	48
3.2.2.3	Xanthoma disseminatum	49
3.2.3	Histiozytäre Erkrankungen	50
3.2.3.1	Generalisiertes eruptives Histiozytom	50
3.2.3.2	Histiozytosis X	51
3.2.3.3	Lymphomatoide Granulomatose	53
3.2.3.4	Maligne Histiozytose	54

III

	Seite
3.2.3.5 Multizentrische Retikulohistiozytose	56
3.2.3.6 Progressives noduläres Histiozytom	57
3.2.3.7 (Kongenitale) selbstheilende Retikulohistiozytose	58
3.2.3.8 Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie	59
3.2.4 Histiozytäres Lymphom	60
3.2.5 (Myelo)monozytäre Leukämie	62
3.2.6 Ungenügend abgrenzbare Histiozytosen	63
3.2.6.1 Morbus Crosti	63
3.2.6.2 Retikulohistiozytosen	64
3.2.6.3 Unklassifizierte Histiozytose	65
3.2.7 Fraglich histiozytäre Erkrankungen	65
3.2.7.1 Lymphomatoide Papulose	65
3.2.7.2 Morbus Hodgkin	67
3.2.8 Reaktive Histiozytosen	68
3.2.8.1 Stoffwechselstörungen	68
3.2.8.2 Entzündliche Prozesse	69

4.	ULTRASTRUKTURELLE BEARBEITUNG UNGEKLÄRTER HAUTINFILTRATE	72
4.1.	<u>Material und Methoden</u>	72
4.1.1	Patientengut	72
4.1.2	Enzymzytochemie	72
4.1.3	Semidünnschnitte und Ultradünnschnitte	72
4.2.	<u>Ungeklärte Fälle</u>	73
4.2.1	Primäre kutane atypische Histiozytose mit fakultativer Generalisierung	73
4.2.2	Juveniles Xanthogranulom	80
4.2.3	Progressive noduläre Histiozytome	86
4.2.4	Maligne Histiozytose - histiozytäres Lymphom	90
4.2.5	Metastasen eines unbekannten Primärtumors	93
4.2.6	Atypisch verlaufende Mycosis fungoides	98
4.2.7	Unbekannte Erkrankung mit interdigitierenden Retikulumzellen	101
4.2.8	Rhythmisch paradoxe Eruptionen	103
4.2.9	Entdifferenzierter Tumor	108
4.2.10	Sarkoide Arzneireaktion	112

	Seite
5. DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT DER ELEKTRONENMIKROSKOPIE	115
5.1 <u>Differenzierung von Zellen</u>	115
5.1.1 Die Bedeutung der histiozytären Zellmarker	115
5.1.2 Die Beziehung der Elektronenmikroskopie zu Immunzytologie und Enzymzytochemie	116
5.1.3 Die ultrastrukturelle Erkennung atypischer mononukleärer Phagozyten	117
5.1.4 Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie bei histiozytären Derivaten	118
5.2 <u>Diagnose von Hauttumoren</u>	119
5.2.1 Die ultrastrukturelle Konstanz mononukleärer Phagozyten	119
5.2.2 Der Einsatz der histiozytären Zellmarker in der klinischen Diagnostik	120
5.2.3 Die klinische Bedeutung der Elektronenmikroskopie	121
6. ZUSAMMENFASSUNG	123
7. LITERATURVERZEICHNIS	126
8. BILDMATERIAL	158
9. TABELLE HISTIOZYTÄRER DERMATOSEN	170

1. EINLEITUNG

Auch heute noch findet der Begriff "Retikulose" Verwendung, ohne daß jedoch Genaueres über Therapie oder Prognose ausgesagt wird. In den letzten Jahren wurde denn auch deutlich, daß es sich hierbei um eine Sammelbezeichnung für die verschiedensten Erkrankungen handelt. Möglich wurde diese Differenzierung durch zusätzliche Untersuchungsmethoden wie Enzymchemie, Immunzytologie und Elektronenmikroskopie. Letztere wurde auch vornehmlich zur weiteren Abklärung der vorliegenden Fälle herangezogen, die aufgrund von blastenartigen Zellen in den Hautinfiltraten unter der Diagnose einer "Retikulose" geführt wurden. Darunter kommen neben malignen Lymphomen auch Erkrankungen histiozytärer Zellen und ihrer Verwandten vor (s.3.2). Da diesen Zellen, anders etwa als Lymphozyten, erst in den letzten Jahren stärkeres wissenschaftliches Interesse zukam, war es notwendig

- a) Kriterien zusammenzustellen, anhand derer histiozytäre Zellen und ihre Derivate ultrastrukturell identifiziert und von Zellen ähnlicher Morphie abgegrenzt werden können
- b) eine Übersicht über nichtlymphozytäre Zellen bei immunologischen Reaktionen zu erarbeiten.

Die elektronenmikroskopische Zuordnung unbekannter Zellen ist jedoch nur ein Teil des diagnostischen Procedere. Die definitive nosologische Einordnung, die nicht in allen Fällen möglich war, ist oberstes Ziel, um prospektive Anhaltspunkte für die Prognose und das einzuschlagende therapeutische Vorgehen zu gewinnen oder retrospektiv, auch bei bereits verstorbenen Patienten, die therapeutische Richtigkeit und Effizienz abzuschätzen. Hierzu wurde eine literarische Zusammenstellung histiozytärer Erkrankungen angefer-

tigt, die bei der Beurteilung der ungeklärten Fälle erwogen werden müssen.

Einige Zusammenstellungen existieren zwar bereits, doch umfassen sie entweder nur einen Teil des Spektrums histiozytärer Erkrankungen (4, 17, 69), oder aber sie beschränken sich auf einige wenige Aspekte, wie etwa klinischer Verlauf, Elektronenmikroskopie u.a. (29). Zur Kategorisierung eines undefinierbaren Infiltrates müssen jedoch klinischer Verlauf, Histologie und Elektronenmikroskopie, teilweise in Verbindung mit Enzymzytochemie und Immunzytologie in toto herangezogen werden.

Obgleich der Schwerpunkt dieser Arbeit bei den histiozytären Erkrankungen lag, wurden auch andere nicht-histiozytäre Krankheitsbilder in die differentialdiagnostische Überlegung mit einbezogen. Nur sind sie bereits allgemein bekannt, so daß auf ihre Auflistung verzichtet werden konnte.

2. ORTSSTÄNDIGE, NICHT-LYMPHOZYTÄRE ZELLEN BEI IMMUNREAKTIONEN

Bereits im Jahre 1863 beschrieb von Recklinghausen Zellen in der entzündlich veränderten Cornea, die Unterschiede zu den anderen damals bekannten Entzündungszellen aufwiesen. 1898 gab von Kupffer genauere Angaben über die phagozytischen Fähigkeiten und das Aussehen dieser Zellart, ohne jedoch ihre Funktion zu erkennen. Dieser Verdienst gebührt dem Russen Metchnikoff (141), der als erster ihre Bedeutung im Rahmen des Immunapparates erkannte. Er benannte sie Makrophagen, um eine deutliche Abgrenzung gegenüber den kleineren, ebenfalls phagozytotisch aktiven Granulozyten, den Mikrophagen zu erreichen. Aufgrund der Untersuchungen von Aschoff und anderen kam man zu der Übereinkunft, alle großen phagozytierenden Zellen unter dem Begriff "Retikuloendotheliales System" einzuordnen. In den letzten Jahren gewann man jedoch durch detailliertere Untersuchungsmethoden die Erkenntnis, daß unter diesem Ausdruck eine heterogene Gruppe von Zellen subsummiert wird und daß es deshalb richtiger ist, die Makrophagen als zur Gruppe der mononuklearen Phagozyten gehörend abzutrennen.

Große Fortschritte auf dem Gebiete der Makrophagenforschung wurden in jüngster Zeit besonders mit Hilfe radioaktiver Isotope, histochemischer Methoden und dem Elektronenmikroskop erzielt. Letzteres trug wesentlich zur Wissenserweiterung über die zelluläre Ultrastruktur dieser Zellrasse bei.

Noch keine Einigkeit besteht in Bezug auf die Nomenklatur der mononukleären Phagozyten. Es seien deshalb die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe definiert:

- Monozyt ist diejenige Zelle, die im Knochenmark aus

Vorstufen heranreift, in die Blutbahn übertritt, um sich in den verschiedensten Geweben anzusiedeln

- Histiozyt ist die sich von Monozyten ableitende Gewebezelle, welche die typische Phagozytosefähigkeit zeigt und zur Weiterentwicklung befähigt ist
- Der Ausdruck Makrophage wird synonym mit Gewebhistiozyt verwendet, da die von manchen Autoren geübte Unterscheidung aufgrund der Größe, des Lysosomengehaltes oder der phagozytierten Bestandteile zu ungenau ist
- Der Oberbegriff "Mononukleäre Phagozyten" beinhaltet sowohl Monozyten, als auch Histiozyten bzw. Makrophagen.

2.1 Zellarten

Bei kutanen Erkrankungen mit histiozytären Infiltraten finden sich neben typischen Histiozyten zusätzlich andere Zellarten, die sich entweder von ihnen ableiten, wie etwa Epitheloidzellen, oder morphologische und funktionelle Überschneidungen zeigen wie Fibroblasten und Retikulumzellen. Eine Erläuterung der Eigenschaften all dieser Zellen ist daher zum Verständnis der histiozytären Dermatosen notwendig.

2.1.1 Histiozyten

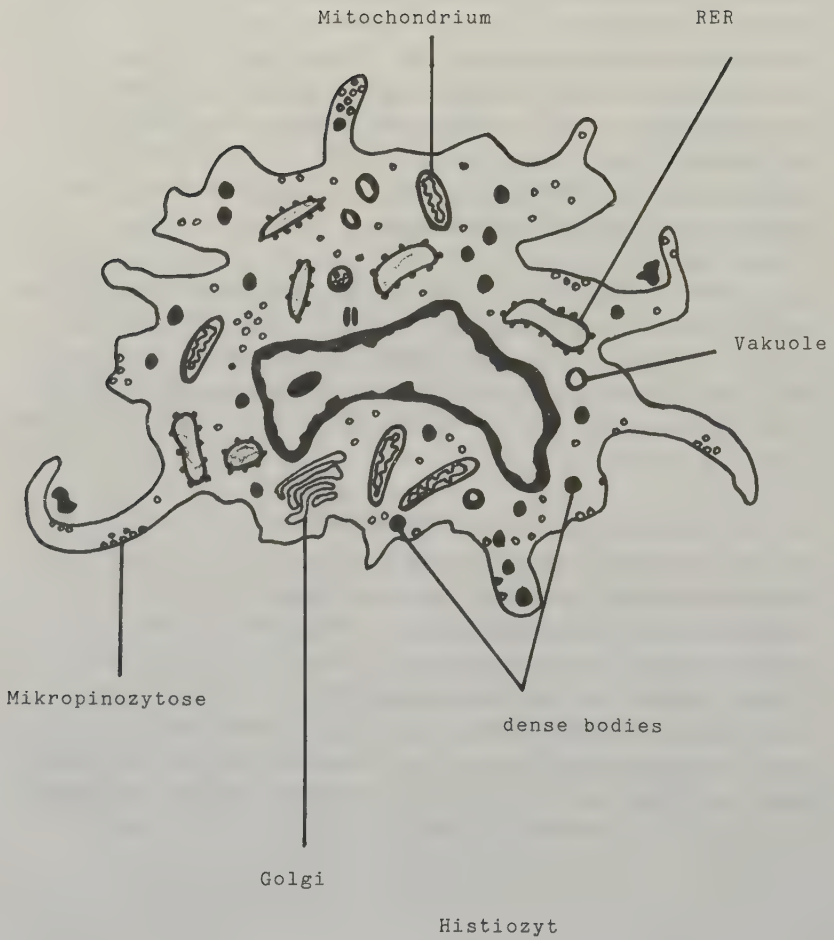
=====

Der Ausdruck Histiozyt bedeutet Gewebszelle. Er wird oft synonym für den freien Gewebsmakrophagen verwendet, im Gegensatz zu den fixierten Makrophagen parenchymatöser Organe (12). Im Lichtmikroskop kann er oft nicht mit Sicherheit von Fibroblasten abgegrenzt werden. Er unterscheidet

sich von diesen besonders durch die rasche Aufnahme großer Mengen kolloidaler Substanzen; Fibroblasten zeigen hier nur geringe Phagozytose (33). Die Größenangaben für diese Zelle schwanken von 15 Mikrometer (64) bis zu 40 Mikrometer (12). Sie könnte auf der Fähigkeit der Histiozyten beruhen, in Abhängigkeit von der Funktion ihr Aussehen zu verändern. So müssen sie im Gewebe zwischen den Kollagenfasern eine langgestreckte Gestalt annehmen, während sich ihre Form nach Phagozytose wiederum ändert.

Lichtmikroskopisch erkennt man einen großen ovalen bis nierenförmigen Kern mit gleichmäßig verteiltem Chromatin und 1 bis 2 Nukleoli. Das Zytoplasma erweist sich als eosinophil, es enthält mehrere Granula und vereinzelte Lipidvakuolen. Übergangsformen von Monozyten zu Histiozyten sind nur schwer abzugrenzen.

Mit der Einführung des Elektronenmikroskopes wurden auch die ultrastrukturellen Besonderheiten der Histiozyten beachtet. Sie besitzen eine unregelmäßige Plasmamembran mit vielen pseudopodienähnlichen Ausstülpungen (s. Abb. 11). Das Zytoplasma enthält eine große Anzahl von Vakuolen, "dense bodies" und rauhem endoplasmatischem Retikulum (s. Abb. 25). Es können außerdem einzelne kommaförmige Gebilde, Myelinfiguren, multivesikuläre Körperchen und Langerhansgranula auftreten, letztere besonders bei einer Immunreaktion vom verzögerten Typ (64).-



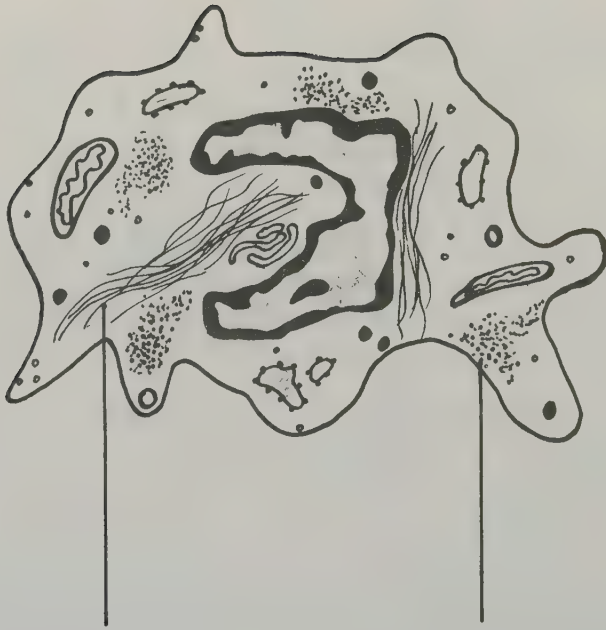
2.1.2 Monozyten

=====

Diese Zellen werden in der Blutbahn und auch im Gewebe gefunden, wo sie sich zu Histiozyten weiterentwickeln. Es existieren kleine und große Formen mit fließenden Übergängen (12), die alle eine nur geringe phagozytotische Aktivität besitzen (33). Blutmonozyten können großen oder atypischen Lymphozyten sehr ähnlich erscheinen (205), vor allem dann, wenn ihre feinen zytoplasmatischen Granula nur in geringer Zahl vorhanden sind. Die sichere Unterscheidung beider Zellarten wird durch das Elektronenmikroskop ermöglicht. Die Größenangaben schwanken auch bei diesen Zellen zwischen 10 - 20 Mikrometer (33) und 30 - 40 Mikrometer, wobei manchmal noch zwischen kleinen Monozyten mit 10 - 20 Mikrometer Durchmesser und einer großen Variante mit bis zu 40 Mikrometer unterschieden wird (12).

Lichtmikroskopisch erkennt man einen eingebuchteten Kern, der manchmal als Artefakt nach Fixierung die gegenüberliegenden Zellmembranen berühren und ein geteiltes Zytoplasma vortäuschen kann.

Im Elektronenmikroskop werden im Unterschied zum aktiven Histiozyten nur vereinzelte Zytoplasmaausstülpungen entdeckt (33). Der Kern ist oval bis hufeisenförmig, am Nukleolemm erscheint ein dünnes Band kondensierten Heterochromatins. Das Zytoplasma birgt kleine Vesikel und elektronendichte Granula sowie feine Fibrillenbündel, die häufig perinukleär lokalisiert sind (35). Rauhes endoplasmatisches Retikulum ist, im Gegensatz zum Histiozyten, nur in spärlichem Umfange vorhanden, Polyribosomen jedoch in größerer Anzahl.



Fibrillen

Polyribosomen

Monozyt

2.1.3 Epitheloidzellen

=====

Diese Bezeichnung wurde im Jahre 1865 von Virchow geprägt. Die Ansichten über die Funktionen dieser Zellen sind noch stark divergierend. Sie werden entweder als sekretorische (20) oder als phagozytische Zellen (3) klassifiziert.

Langer und Thoenes (115) halten die Epitheloidzelle für einen direkten Abkömmling der Gewebemonozyten, nicht jedoch der Histiozyten. Sie begründen diese Hypothese mit fehlenden zytoplasmatischen Vakuolen, die bei der Abstammung von Histiozyten vorhanden sein müßten.

Lever (124) hingegen sieht in den Epitheloidzellen Abkömmlinge der Makrophagen, die entstehen, sofern kein phagozytierbares Material vorhanden, die Phagozytose durch Makrophagen beendet oder unverdauliches Material durch Exocytose entfernt worden ist.

Van Furth (217) charakterisiert die Epitheloidzellen als weniger phagozytotisch aktiv als Makrophagen, jedoch wie diese mit Fc- und Komplementrezeptoren versehen. Er unterteilt sie in 2 Arten: die aktivierte Zelle, welche in Granulomen bei starker immunologischer Reaktion vom verzögerten Typ auftritt und die sekretorische Zelle, die bei schwacher Immunlage gefunden wird.

Turk (211) sieht die Epitheloidzellen ebenfalls als kaum phagozytotisch aktiv an; sie können das Aussehen aktivierter Makrophagen annehmen - etwa bei tuberkuloïder Lepra - oder das von sekretorischen Zellen mit reichlich rauhem endoplasmatischem Retikulum.

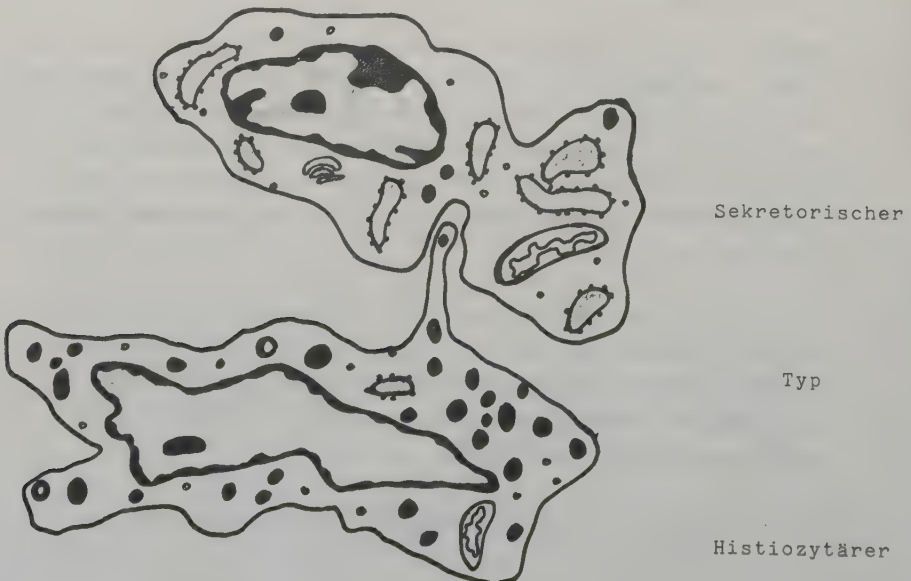
Eine ähnliche Einteilung schlagen Jones-Williams et al.

(101) vor, die einen Typ A mit reichlich rauhem endoplasmatischem Retikulum, wie etwa bei Tuberkulose, und einen Typ B mit zahlreichen Vesikeln bei Morbus Boeck unterscheiden.

Bei lichtmikroskopischer Betrachtung liegen Epitheloidzellen - ähnlich Epithelzellen - in Gruppen, meist von mononukleären Phagozyten und Riesenzellen umgeben. Sie besitzen einen großen, hellen, ovalen, vesikulären Kern, ähnlich Makrophagen. Das Zytoplasma ist ausladend und kann daher gut wahrgenommen werden (124).

Ultrastrukturell besitzen sie einen ovalen Kern mit leicht kondensiertem Heterochromatin und großen Nukleoli (s. Abb. 27). Oft erkennt man ein ausgedehntes rauhes endoplasmatisches Retikulum und manchmal vergrößerte Mitochondrien (sekretorischer Typ). Daneben sind zahlreiche Vesikel und Vakuolen zu beobachten (histiozytärer Typ). Als Charakteristikum werden fingerartige Ausstülpungen gegenüber Nachbarzellen beobachtet (211).

Epitheloidzellen



2.1.4 Riesenzellen

=====

Sie entstehen durch Fusion von Makrophagen, nicht jedoch durch endomitotische Kernvermehrung (36, 217). Mariano und Spector (135) erbrachten den Beweis hierfür, indem sie eine im Kern radioaktiv markierte mit einer anderen unbehandelten Makrophagenpopulation inkubierten und nachwiesen, daß die Kerne beider Populationen in den entstandenen Riesenzellen vorhanden waren. Dabei zeigen reifende Makrophagen eine starke Tendenz, zu vielkernigen Riesenzellen zu verschmelzen.

Es können 2 Arten von Riesenzellen unterschieden werden:

- der Langhanstyp mit nur wenigen Kernen, die peripher im Zytoplasma in hufeisenförmiger Anordnung liegen (s. Abb. 6)
- der Fremdkörpertyp mit einer großen Anzahl an Kernen, welche unregelmäßig im Zytoplasma verteilt sind.

Übergangsformen zwischen beiden Arten werden häufig beobachtet.

Fremdkörperriesenzellen kommen vor (124):

- bei Fremdkörperreaktionen wie Silikosen
- bei Stoffwechseldefekten wie Gicht und Kalzinose
- in Gegenden, in denen Keratin direkt Kontakt zur Dermis besitzt, etwa bei rupturierten Haarfollikeln
- bei Gewebse Nekrosen.

Eine Phagozytosefähigkeit ist nicht mehr vorhanden.

Ultrastukturell zeigt die reife Riesenzelle Anzeichen einer gesteigerten sekretorischen Aktivität (115). Der ans Interstitium grenzende Teil der Zelle enthält zahlreiche Zisternen rauhen endoplasmatischen Retikulums. Die Golgikomplexe sind mehr in der Zellmitte zu lokalisieren, verstreut liegen mehrere Mitochondrien. Das Zytoplasma ist angefüllt mit großen Mengen vesikulärer Teilchen.

Riesenzelle



Langhanstyp

2.1.5 Langerhanszellen

=====

Diese Zellen scheinen eine besondere Art von Gewebemakrophagen darzustellen, die in der Haut lokalisiert sind, aber auch in Lymphknoten auftreten (190). Es konnte gezeigt werden, daß ein Fluß von Langerhanszellen aus der Epidermis via Dermis in die lokalen Lymphknoten stattfindet (192). Die Verluste werden durch Einwanderung von undeterminierten Zellen (die sich von Langerhanszellen ultrastrukturell nur durch das Fehlen von Langerhansgranula unterscheiden) aus der Dermis in die Epidermis ausgeglichen (19, 175).

Laut Thorbecke et al. (210) repräsentieren die Langerhanszellen ein hochdifferenziertes Endglied einer knochenmarkständigen Zelllinie, das den mononukleären Phagozyten ähnlich, jedoch von ihnen abgrenzbar ist. Sie stellen die Hauptakteure bei der Einleitung einer immunologischen Antwort der Epidermis dar (203). Dabei binden sie das Antigen an ihre Oberfläche, um es den T-Lymphozyten zu präsentieren (202).

Langerhanszellen besitzen wie Makrophagen Rezeptoren für den konstanten Teil des Immunglobulinmoleküls G sowie für Komplementfaktor 3. Zusätzlich tragen sie die Ia - Antigene des "major histocompatibility complex". Im Gegensatz zu den Makrophagen zeigen sie aber eine nur geringe phagozytotische Aktivität von Antigen-Antikörperkomplexen (193). Thorbecke et al. (210) halten es darüberhinaus für möglich, daß Langerhanszellen auch sekretorische Funktionen besitzen wie etwa für Lymphokine und Prostaglandine.

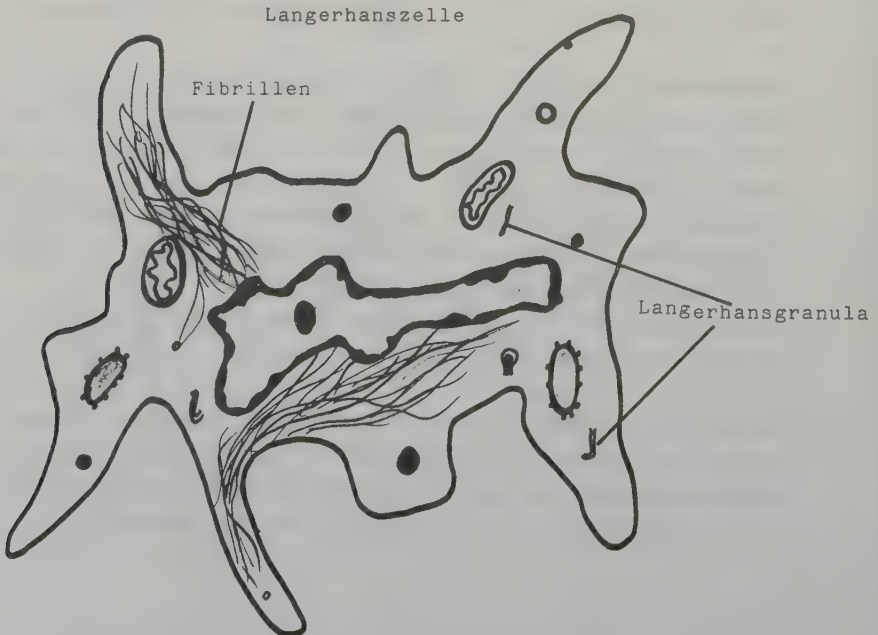
Das ultrastrukturell charakteristische Zeichen der Langerhanszellen stellen Langerhansgranula dar. Es sind dies zytoplasmatische Marker, deren morphologisches Spektrum von geraden Stäbchen bis zu der typischen Tennisschlägerform

reicht. Manchmal erkennt man ein Netz von Mikrofibrillen und Mikrotubuli (193), was auf amöboide Beweglichkeit hinweist. Das Zytoplasma zeigt mehrere dendritische Ausläufer, eine Oberflächenvergrößerung, die einer erleichterten Antigenaufnahme dienen könnte.

Breathnach (18) teilt die Langerhanszellen ein in:

- Typ 1 von klassisch-dendritischer Form mit wenig Zytoplasma, zahlreichen Langerhansgranula und einigen, meist in Gruppen angeordneten Lysosomen und Mitochondrien
- Typ 2 mit weniger dendritischen Ausläufern, der vorzugsweise in den basalen Regionen zu finden ist. Er besitzt ein wesentlich größeres und elektronendichteres Zytoplasma, weniger Langerhansgranula, aber deutlich mehr Mitochondrien, von denen viele aufgetrieben erscheinen.

Diese beiden Typen stellen Extreme eines kontinuierlichen Spektrums dar.



2.1.6 Dendritische Retikulumzellen

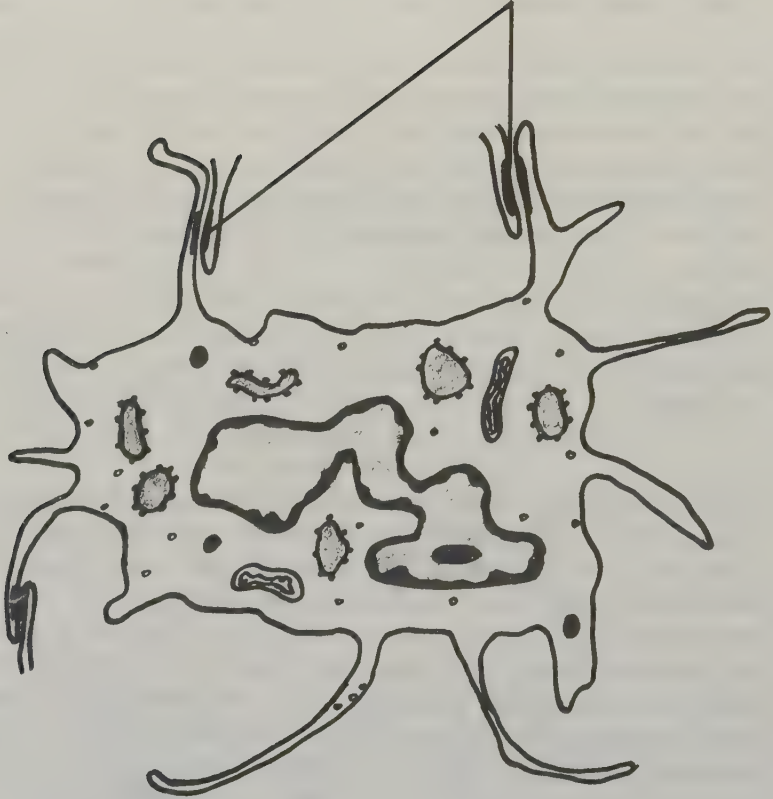
=====

Sie wurden bisher ausschließlich in den Primär- und Sekundärfollikeln (Keimzentren) der Lymphknoten beobachtet. Die Zellen fixieren Antigene auf ihrer Oberfläche, ein Verhalten, das mit der Bildung der Keimzentren in Zusammenhang steht. Die Fixierung der Antigene wurde autoradiographisch (84) und fluoreszenzmikroskopisch (229) nachgewiesen. Wahrscheinlich trägt diese Zellart IgG- und C3-Rezeptoren (210), da die Mitwirkung von Antikörpern die Antigenfixierung wesentlich erleichtert (153). Nach Aufnahme des Antigens treten die dendritischen Retikulumzellen mit den B-Lymphozyten in Kontakt und stimulieren sie zur Proliferation und Differenzierung (154).

Ultrastrukturell erkennt man einen großen unregelmäßigen Kern mit nur wenig Heterochromatin. Das Zytoplasma weist nicht das gutentwickelte Vakuolensystem der Makrophagen auf. Daß hiermit eine wesentliche Einbuße an phagozytotischen Fähigkeiten einhergeht, wiesen Chen et al. (37) nach. Sie injizierten Mäusen nichtimmunogene elektronendichte Marker (ThO_2 und kolloidaler Kohlenstoff), deren Phagozytose nur in Makrophagen, nicht jedoch in den Retikulumzellen nachzuweisen war.

Auffallend ist die Verzweigung in feinste Fortsätze. Als Charakteristikum sind (im Gegensatz zu interdigitierenden Retikulumzellen) Desmosomen (102) in Verbindung mit einem weitlumigen rauhen endoplasmatischen Retikulum zu nennen. Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit ist durch das unterschiedliche Enzymmuster der Zellen gegeben. Dabei zeigen die dendritischen Retikulumzellen positive Ergebnisse bei 5-Nukleotidase, während Adenosintriphosphatase nicht nachweisbar ist (147).

Hemidesmosomen



Dendritische Retikulumzelle

2.1.7 Interdigitierende Retikulumzellen

=====

1970 beschrieb Veldman (222) unter der Bezeichnung "interdigitating reticular cell" einen bis dahin nicht definierten Zelltyp. Er wurde von ihm in der thymusabhängigen Parakortikalzone der Lymphknoten von Hasen entdeckt, später auch in den Lymphknoten (102), der Milz (89) und dem Thymus von Menschen (103).

Die interdigitierende Retikulumzelle scheint eine Voraussetzung für die Aktivierung und Differenzierung von T-Lymphozyten zu sein, anlog den dendritischen Retikulumzellen in den B-Arealen der lymphatischen Organe. Mit dieser Funktion steht die Beobachtung von van Ewijk et al. (214) im Einklang, daß die Transformation von Lymphozyten bei einer T-Zell-abhängigen Immunreaktion unter engem Kontakt mit den interdigitierenden Retikulumzellen abläuft. Goos et al. (76) halten es für wahrscheinlich, daß bei kutaner Mycosis fungoides interdigitierende Retikulumzellen auftreten, denen sich T-Lymphozyten angliedern. Diese Zellart scheint weder Rezeptoren für den Fc-Teil der Immunglobuline G, noch für den Komplementfaktor C3 zu besitzen (210), die Antigene der Ia-Gruppe hingegen sind vorhanden (92).

Histologisch weisen die Zellen einen unregelmäßigen, oft bizarren Kern mit feinverteilterm Chromatin auf. Einzelne PAS-positive Granula können auftreten. Der Nachweis von alkalischer Phosphatase, Peroxidase und Naphtol-AS-D-chlorazetatesterase verläuft negativ, unspezifische Esterase und saure Phosphatase zeigen eine mäßige Aktivität (96, 102). Im Gegensatz zu den dendritischen Retikulumzellen ist auch Adenosintriphosphatase nachzuweisen, während 5-Nukleotidase fehlt.

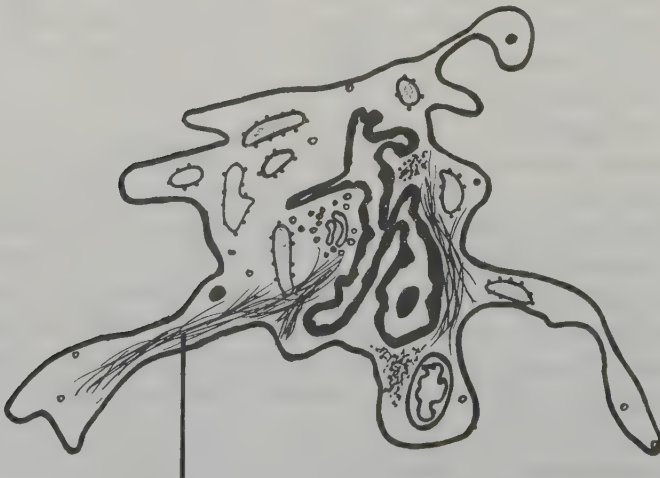
Bei ultrastruktureller Betrachtung (s. Abb. 20) erscheint der

chromatinarme Zellkern auffallend stark eingebuchtet, ein meist randständiger Nukleolus ist gelegentlich angeschnitten. Das Zytoplasma erweist sich als auffallend transparent und enthält ein sehr englumiges raues endoplasmatisches Retikulum, einen Golgi-Apparat mit umgebenden vesikulären Strukturen, sowie vereinzelte Mikrofilamente. Es sendet ein Netz von plumpen Fortsätzen aus, die in engem Kontakt mit den umliegenden Zellen stehen (102, 103, 148). In der Rattenmilz konnten häufig tight junctions und gap junctions mit T-Zellen beobachtet werden (221).

3 Merkmale kennzeichnen somit die interdigitierende Retikulumzelle (102):

- Form und Chromatinverteilung des Zellkerns
- Gliederung der Zytoplasmaoberfläche
- englumiges raues endoplasmatisches Retikulum.

Es muß jedoch betont werden, daß bei verschiedenen Erkrankungen ultrastrukturelle Abweichungen dieser Zellen auftreten (110).



Filamente

Interdigitierende Retikulumzelle

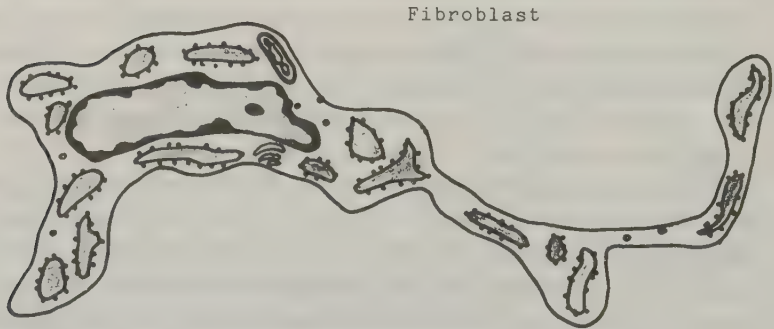
2.1.8 Fibroblasten

=====

Während im allgemeinen Sprachgebrauch mit der Silbe "-blast" eine unreife, wenig differenzierte Zelle benannt wird, besteht hier eine Abweichung in der Nomenklatur. Fibroblasten stellen ausgereifte, Tropokollagen und Mukopolysaccharide der Grundsubstanz synthetisierende Zellen dar, während mit dem Ausdruck Fibrozyt die Ruheform bezeichnet wird. Neben ihren sekretorischen Leistungen zeigen reife Fibroblasten keine Phagozytosefähigkeit (123). Dennoch erscheint es als sehr wahrscheinlich, daß sie aktiv in die Immunreaktionen eingreifen können. So vermögen die von Fibroblasten synthetisierten Prostaglandine die mitotische Aktivität der T-Lymphozyten zu supprimieren (75) oder aber die Freisetzung von Kollagenase aus Makrophagen zu stimulieren (226); außerdem sezernieren Fibroblasten einige auf Monozyten chemotaktisch wirkende Stoffe (197). Auf der anderen Seite vermögen mononukleäre Phagozyten hemmend und fördernd in die Aktivitäten der Fibroblasten einzugreifen (s. 2.5.5).

Im Lichtmikroskop erscheint der Zellkern oval bis langgestreckt, wobei leichte Einkerbungen vorkommen können. Das Elektronenmikroskop erst zeigt die schmalen, zum Teil sehr langen Zytoplasmafortsätze, die sich zwischen die Kollagenbündel drängen. Der junge Fibroblast besitzt nur wenige kurze Schläuche an endoplasmatischem Retikulum. Erst mit Aufnahme der Kollagensynthese tritt ein die ganze Zelle ausfüllendes System auf, dessen Zisternen mit einem amorphen Material angefüllt sind.

Das Auftreten vesikulärer Strukturen ist möglich, Mitochondrien werden nur vereinzelt angetroffen.



2.1.9 Myofibroblasten

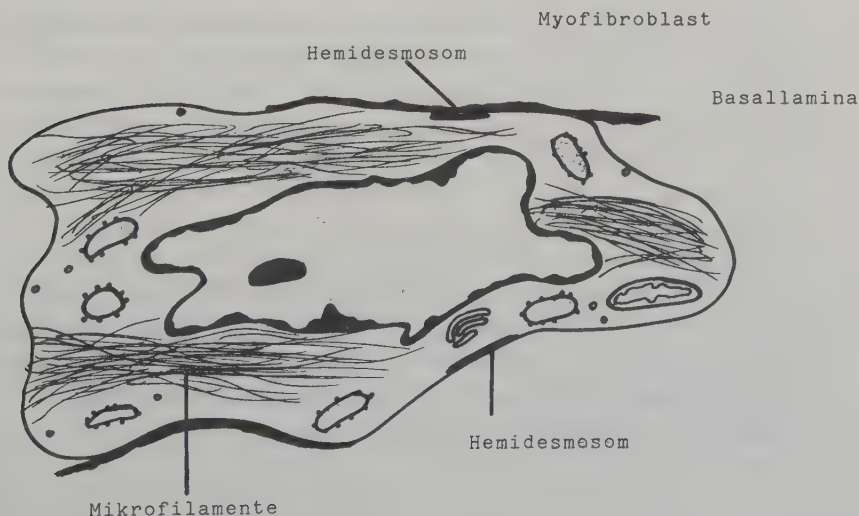
=====

Die im Granulationsgewebe auftretenden Zellen nehmen mit ihren morphologischen und funktionellen Eigenschaften eine Mittelstellung zwischen Fibroblasten und glatten Muskelzellen ein. So zeigen sie etwa bei Inkubation mit Antikörpern gegen glatte Muskelzellen eine deutliche Immunfluoreszenz, was auf gemeinsame Oberflächenantigene schließen läßt. Übereinstimmungen zeigen sich ebenso bei Untersuchungen des pharmakologischen Verhaltens in vitro. Dabei kann eine Kontraktion der Myofibroblasten durch Prostaglandin $F_1\alpha$, Angiotensin und Vasopressin ausgelöst werden, eine Relaxation durch Prostaglandin E_1 , Theophyllin oder Papaverin (176). Somit scheinen Myofibroblasten für die Retraktion von Granulationsgewebe verantwortliche Zellen darzustellen. Obwohl

sie die Eigenschaften glatter Muskelzellen besitzen, behalten sie das für Fibroblasten typische weitlumige rauhe endoplasmatische Retikulum bei.

Die histochemische Untersuchung der Myofibroblasten ergibt schwache Aktivitäten an saurer Phosphatase, α -Naphthylazetatesterase und ATPase, keine nachweisbare Aktivität bei Naphthol-AS-D-azetatesterase, alkalischer Phosphatase und 5-Nukleotidase (98).

Im histologischen Bild ist die Zelle kaum von einem Fibroblasten zu unterscheiden. Erst das Elektronenmikroskop vermittelt morphologische Feinheiten. Das Zytoplasma der länglichen Zellen weist 2 Arten von Filamenten auf: Mikrofilamente mit etwa 5 nm Durchmesser und solche von doppelter Größe. Diese Filamente liegen in Bündeln vor, die parallel zur Hauptachse der Zelle verlaufen und häufig in der Zellmembran verankert sind. Auf dieser findet man einen Überzug aus basallamina-ähnlichem Material, das sich häufig bis weit ins Interstitium erstreckt (98, 176). Auffallend ist außerdem ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, sowie häufige interzelluläre Verbindungen in Form von Desmosomen und gap junctions (176).



2.2 Eigenschaften der mononukleären Phagozyten

Die mononukleären Phagozyten, d.h. große phagozytierende Zellen mit einem einzigen deutlich sichtbaren Kern, lassen spezifische Eigenschaften erkennen, deren Erläuterung für das Verständnis des ihnen im Organismus zukommenden Aufgabenbereichs notwendig ist.

2.2.1 Ursprung

=====

Bis vor kurzem noch herrschte Unklarheit darüber, ob die Makrophagen im Bindegewebe entstehen, Abkömmlinge von Endothelzellen sind oder aus Stammzellen im Blutkreislauf hervorgehen. 1965 konnten dann Volkmann und Gowans (225) anhand autoradiographischer Untersuchungen nachweisen, daß die Stammzellen der Makrophagen im Knochenmark lokalisiert sind. Dieses Ergebnis wurde durch zytochemische Analysen an Monozyten und Promonozyten in menschlichem Knochenmark bestätigt, indem das für sie spezifische Enzym α -Naphthylazetatesterase nachgewiesen werden konnte und so eine Trennung von allen morphologisch nicht unterscheidbaren Zellen möglich wurde (118). Mit dieser Methode konnte auch der prozentuale Anteil der Monozytenreihe im Knochenmark bestimmt werden; er beträgt ca. 6,4 % der Zellpopulation. Markierungsversuche in vitro mit ^3H -Thymidin ergaben, daß bei Mäusen nur Monoblasten und Promonozyten sich aktiv zu teilen vermögen, während Monozyten und Gewebsmakrophagen ihre mitotische Fähigkeit weitgehend eingebüßt haben. Ähnliche Ergebnisse sind für menschliche mononukleäre Phagozyten erzielt worden (216). Jedoch läßt eine Markierung weniger Gewebsmakrophagen mit ^3H -Thymidin vermuten, daß im extra-medullären Gewebe eine, wenn auch äußerst langsame Proliferation erfolgt.

Zudem konnte mit pharmakologischen Methoden der Knochenmarksursprung der mononukleären Phagozyten glaubhaft gemacht werden. Glukokortikoide bewirken in kurzer Zeit eine mehrere Tage anhaltende Monozytopenie, besitzen jedoch keinen Einfluß auf die bereits im Gewebe befindlichen Makrophagen. Da sie zudem den Einstrom von Monozyten ins Gewebe unterbinden, läßt die bei ihrer Applikation auftretende Verarmung des Gewebes an Makrophagen auf einen Ursprung aus dem Blutkreislauf und damit dem Knochenmark schließen (217).

Die in einem Organ befindlichen Histiozyten können bei Einwirkung einer schädlichen Noxe sehr schnell Zustrom aus dem Monozytenpool des Blutes bekommen. Da das Knochenmark keine Reserven an reifen Monozyten bereithält, wie dies etwa bei den Granulozyten der Fall ist, müssen die Knochenmarksstammzellen der Monozyten über die notwendige verstärkte Produktion informiert werden. Die ersten Ergebnisse in dieser Richtung lieferten von Waarde et al. (218). Sie injizierten die Seren von Mäusen, in denen sie durch Latexpartikel künstlich eine Entzündung gesetzt hatten, anderen Testmäusen und stellten bei diesen eine nachfolgende Monozytose fest. Die Kontrollseren unbehandelter Mäuse zeigten keinen derartigen Effekt. Deshalb mußten die Seren der behandelten Mäuse eine Substanz enthalten, welche die Monozyten beeinflusst, die Granulozyten- und Lymphozytenreihe aber nicht berührt. Gesteigert werden durch diese Substanz sowohl die Monozytenbereitstellung im Knochenmark, als auch deren Ausschüttung. Für den Faktor wurde die Bezeichnung "factor increasing monocytopenies" (FIM) eingeführt.

In vitro wird die Proliferation unreifer Knochenmarksstammzellen durch eine Substanz bewirkt, welche "granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)" genannt wird (198). Es wird von der Annahme ausgegangen, daß neutrophile Granulozyten und Monozyten eine gemeinsame Knochenmarksstamm-

zelle besitzen, genannt "colony-forming unit, granulocyte-monocyte (CFU-GM)" (70, 140). Es mehren sich die Hinweise, daß der Wachstumsfaktor (GM-CSF) auch in vivo eine wichtige Rolle bei der Regulation des Granulozyten- und Monozytennachscheses spielt. Dabei sind neben den mononukleären Phagozyten auch stimulierte T-Lymphozyten Lieferanten dieses Glukoproteinormons (160). Inwieweit eine Übereinstimmung von GM-CSF und FIM besteht, ist noch unklar, zumal FIM nur in vivo wirkt und keine stimulierenden Eigenschaften auf die Granulozytopoesis aufweist (219). Denkbar wären verschiedene Angriffspunkte beider Hormone, GM-CSF an der gemeinsamen Stammzelle von Granulozyten und Monozyten, FIM an einer späteren Entwicklungsstufe nach Trennung beider Entwicklungsreihen.

Daneben existieren Daten, die einen Antagonisten von FIM vermuten lassen (220). Dieser Faktor wirkt sowohl in vitro, wo er die Monozytenproliferation zu dämpfen vermag, als auch in vivo, da er nach Injektion eine Monozytopenie in Mäusen verursacht.

2.2.2 Enzymzytochemie

=====

Zytochemische Methoden gestatten es, Bestandteile und Vorgänge innerhalb des Zellgefüges auf mikroskopischer Basis zu erfassen. Hierdurch kann mehr Information über den Phagozyten gewonnen werden als durch histologische Beurteilung alleine.

Sämtliche Zellen aus dem System der mononukleären Phagozyten erweisen sich als esterase-1-positiv (235). Die Granula der reifen Gewebemakrophagen sind peroxidase-negativ. Eine Ausnahme bilden nur frühe Stufen in der Entwicklungsreihe der mononukleären Phagozyten, vornehmlich Monoblasten und Promonozyten. Mit Zunahme des Reifungsgrades schwindet der Gehalt

an Peroxidase (90).

Monozyten, welche noch schwach positive Reaktionen dieses Enzyms erkennen lassen, können deshalb als nicht vollständig ausgereift bezeichnet werden. Wie andere Zellen dieses Systems zeigen sie sich positiv für die unspezifische Esterase. Zur Unterscheidung von Vorstufen kann man sich hier die Eigenschaft der Monozytenesterase zunutze machen, selektiv durch NaF gehemmt zu werden.

Die Enzyme der Histiozyten in gesunder Haut können in zwei große Gruppen unterteilt werden, solche des energieliefernden Metabolismus und der hydrolytischen Reihe. Bei der ersten Gruppe findet man starke bis sehr starke Aktivitäten für LDH (Laktatdehydrogenase) aus dem Glykolysezyklus, MDH (Malatdehydrogenase) aus dem Zitronensäurezyklus und für NADH - TR (Tetrazoliumreduktase) der Atmungskette.

Unter den hydrolytischen Enzymen zeigen eine starke Aktivität einerseits die unspezifischen Esterasen, vor allem die α -Naphthylazetatesterase und andererseits die saure Phosphatase. Gleiches gilt für die Adenosintriphosphatase und die 5-Nukleotidase.

Andere Enzyme zeigen nur schwache oder keinerlei nachweisbare Aktivitäten. Letzteres gilt für die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase sowie die Peroxidase (s. oben). Es muß jedoch beachtet werden, daß der Enzymgehalt der Phagozyten von ihrem funktionellen Zustand, d.h. von dem Grad der Stimulation abhängig ist. So steigt etwa der Gehalt an saurer Phosphatase nach Stimulation mit attenuierten Tuberkelbakterien (BCG) signifikant an (149). Analoges gilt für die verschiedensten histiozytären Erkrankungen, die sich durch ein alteriertes Enzymmuster zu erkennen geben.

2.2.3 Immunzytologie

=====

Ohne die Mitwirkung der Makrophagen kommt keine zelluläre Immunantwort in Gang. Man könnte sie als Induktorzellen bezeichnen, die ein Antigen aufnehmen, es auf noch nicht näher bekannte Weise "verarbeiten" und den T-Lymphozyten präsentieren. Für diese Interaktion ist der sogenannte "major histocompatibility complex" essentiell, ein Genlocus, der mehrere Zellmembranantigene kodiert.

Rosenthal und Shevach (1973) konnten am Meerschweinchen zeigen, daß nur bei Syngenetizität zwischen Makrophagen und T-Lymphozyten eine Proliferation der T-Zellen erfolgt. Die Unfähigkeit der Makrophagen, allogene T-Lymphozyten zu stimulieren, beruht dabei nicht auf aktiver Suppression. Dies zeigt die Beobachtung, daß allogene Makrophagen keinen Einfluß auf die Interaktion einer Population syngener aktivierter Makrophagen und T-Lymphozyten ausüben. Eine genetische Analyse ergab, daß die sogenannte Ia-Antigene die Hauptrolle bei diesem Phänomen spielen (191).

Die Aufnahme des Antigens durch Makrophagen wird durch die Beladung der Antigenmoleküle mit Fibronektin, Komplement oder Immunglobulinen wesentlich erleichtert. Dieser Vorgang wird mit dem Begriff "Opsonierung" oder "Opsonisation" belegt, der sich von "opsonein" ableitet, was etwa "Fertigmachen zum Essen" bedeutet. Das Anheften der opsonierten Fremdkörper wird dabei durch IgG- und Komplementrezeptoren auf der Makrophagenoberfläche ermöglicht. Der Nachweis der Komplementrezeptoren (s. auch 3.1.4) wird durch komplementbeladene Zymosanteilchen erbracht, die zur Rosettenbildung mit der Phagozytenoberfläche führen (94). Die Rezeptoren für den Fc-Teil der Immunglobuline G geben sich durch ihre Fähigkeit zu erkennen, mit antikörperbeladenen Schafserythrozyten Rosetten zu formie-

ren (60). Während der erste Test bei B-Lymphozyten positive Ergebnisse zeigt, ist der EA-Rosettentest als makrophagen-spezifisch zu bezeichnen (15). Die Dichte dieser beiden Rezeptoren nimmt dabei proportional mit der Reifung vom Promonozysten zum Histiozyten zu (215).

Die Bedeutung für die Immunfunktion zeigen die Ergebnisse von Leijh et al. (122), denen zufolge Staphylokokken und E. coli nur nach Stimulierung der Fc- und/oder C3-Rezeptoren auf der Makrophagenmembran intrazellulär unschädlich gemacht werden können. Groopman und Golde (80) stellten die Hypothese auf, die Hämophagozytose bei einigen histiozytären Erkrankungen resultiere aus der Aktivierung der Gewebsmakrophagen durch eine erhöhte Rezeptoraktivität mit vorzeitiger Phagozytose von Blutzellen, die mit unterschwelligen Mengen von Immunglobulin oder Komplement beladen sind. In einem intakten Immunapparat würden erst ältere Blutzellen phagozytiert; die sich im Laufe ihres Lebens mit wachsenden Mengen an IgG oder Komplement beladen.

Für die Stimulierung der Phagozytose bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Immunglobulinklassen. So konnten Ralph et al. (166) bei Mäusen zeigen, daß einige Untergruppen der IgG-Moleküle besonders stimulierend auf den Makrophagen wirken. Monoklonale IgG 2a- und IgG 2b-Antikörper etwa vermitteln eine stärkere Lyse von Schafserythrozyten als IgG 1 oder IgG 3; die Immunglobulinklasse M hingegen bewirkt keine Lyse. In analoger Weise besteht innerhalb der Makrophagenpopulation Heterogenität in Bezug auf die IgG-Rezeptoren, woraus unterschiedliche Phagozytosekapazitäten erwachsen.

Die Bedeutung von Antikörpern für die Phagozytose veranschaulichte auch Straus (204). Er verabreichte artfremde Peroxidase an Hasen und stellte fest, daß dieses Antigen in die Makrophagen nur dann aufgenommen wird, sofern bei Injektion schon

präformierte Antikörper zirkulieren. Weiterhin konnte er zeigen, daß das Antigen in den meisten Makrophagen nach etwa 3 Tagen nicht mehr auffindbar ist. In einigen wenigen jedoch ist es noch nach mehreren Wochen nachzuweisen, wobei diese Zeiträume sich als dosisabhängig erweisen. Der Autor vertritt die Meinung, Antigen-Antikörperkomplexe werden vorzugsweise von Makrophagen aufgenommen, während die freien Antigene von den Retikulumzellen der Lymphknoten fixiert werden.

Das Verweilen eines kleinen Teiles der von Makrophagen inkorporierten Antigene wurde auch von Unanue und Cerottini (212) elektronenmikroskopisch beobachtet. Nach Injektion des elektronendichten Proteins Hämocyanin werden kleine Mengen dieses Antigens auf der Zelloberfläche fixiert, während der größte Teil intrazellulär abgebaut wird. Diese membranständigen Antigene zeichnen dann im wesentlichen für die Aufrechterhaltung der Immunogenität verantwortlich.

2.2.4 Funktionen

=====

Die Hauptfunktion der Makrophagen besteht in der Beseitigung überflüssigen und schädlichen Materials, wozu Zelltrümmer, Antigen-Antikörperkomplexe, Mikroorganismen und auch neoplastische Zellen zu zählen sind. Die phagozytotischen Eigenschaften teilen sie dabei mit den polymorphkernigen Leukozyten, den Granulozyten. Makrophagen stoßen bei ihrer Wanderung durch das Gewebe zufällig auf den zu phagozytierenden Stoff oder sie werden durch Chemotaxis gezielt an den Ort der Phagozytose gelockt. Der chemotaktische Stoff stellt dabei eine lösliche Substanz dar, welche über zwei Mechanismen auf den Makrophagen einwirkt (61, 144): zum einen erfolgt eine Aktivierung der Zellmembran und zum anderen der Zellbewegung. Bei einer Anzahl

von Krankheiten, darunter Diabetes mellitus, erweist sich der Vorgang der Chemotaxis als gestört (143), was u.a. für die erhöhte Infektanfälligkeit der Erkrankten verantwortlich ist.

Chemotaxis wird meist mit Hilfe der Boydenkammer gemessen, die aus zwei Abteilen besteht, welche durch eine porenhaltige Membran voneinander getrennt sind. In einem Abteil sitzen die zu untersuchenden Zellen, im anderen das Chemotaxin. Diese Meßanordnung ist jedoch mit einer Fülle möglicher Fehler behaftet (228).

Der nächste Vorgang besteht in der Phagozytose mit konsekutiver Lyse des zu beseitigenden Materials. Dabei erweisen sich jedoch die Makrophagen in den einzelnen Geweben als verschieden aktiv. So zeigen etwa Makrophagen der Peritonealflüssigkeit bei Mäusen eine wesentlich größere Avidität bei Phagozytose und Lyse von Erythrozyten als ihre gewebsständigen Vertreter (166).

Wie stellt sich nun der Vorgang der Phagozytose dar? Nach Anheftung des Materials an die Zellmembran - erleichtert durch die Immunglobuline von opsonierten Partikeln - erfolgt die Bildung eines Phagosoms aus abgeschnürter Zellmembran mit Umschließung des zu entfernenden Objektes. Das ins Zytoplasma der Zelle aufgenommene Phagosom verschmilzt mit primären Lysosomen, die unter Degranulation ihren Inhalt in die phagozytische Vakuole ergießen und sich hierdurch zu sekundären Lysosomen entwickeln. Die Fusion beider Vesikel wird durch Mikrofilamente und Mikrotubuli vermittelt, die ja auch für die amoeboiden Beweglichkeit des Makrophagen verantwortlich zeichnen.

Die quantitative Phagozytosefähigkeit wird unter Verwendung radioaktiv markierter Bakterien oder radioaktiven Albumins ermittelt. Die markierten Substanzen werden in das Zytoplasma

aufgenommen und stellen ein Maß für deren phagozytotische Kapazität dar. Eine einfachere Methode ist die Messung phagozytierter Erythrozyten, deren Anzahl durch spektrophotometrische Bestimmung des intrazellulär deponierten Hämoglobins ermittelt werden kann (33).

Mit Einführung des Elektronenmikroskops wurde erkannt, daß neben größeren Partikeln auch kleinste Vesikel mit 0,1 Mikrometer Durchmesser oder weniger von Makrophagen aufgenommen werden. Für diesen Vorgang hat sich die Bezeichnung "Mikropinozytose" eingebürgert.

Nach erfolgter Phagozytose unterläuft die Zelle einer metabolischen Umstellung. Die Stimulierung äußert sich in einem Anstieg des zellulären oxidativen Metabolismus. Es erhöht sich die Sauerstoffaufnahme, während parallel hierzu der Pentosephosphatweg zur Bereitstellung von NADPH vermehrt eingeschlagen wird (236). Diese meist an Granulozyten gewonnenen Erkenntnisse laufen in prinzipiell gleicher Weise auch in den Zellen des mononukleären Phagozytensystems ab (14).

Nach Phagozytose großer Mengen fremden Materials kann der Makrophage selbst zugrunde gehen (12). Die Degeneration äußert sich in einer Kernverkleinerung mit nachfolgender Pyknose. Schließlich fällt die Zelle der Lyse anheim und wird von anderen Makrophagen entfernt. Nach intensiver Phagozytose können andererseits intrazytoplasmatische Kristalle auftreten, die meist eine rhomboide Form besitzen. Diese großen Kristalle erscheinen sowohl bei gesunden Probanden als auch unter den verschiedensten pathologischen Zuständen. Auf ultrastruktureller Basis zeigt sich nach Phagozytose eine vermehrte Aktivität zytoplasmatischer Organellen wie der Ribosomen oder des Golgi-Komplexes, sowie eine Zunahme der Zahl der Lysosomen. Dies kann sich bis zu einer pathologisch erscheinenden Morphologie der Zelle steigern.

2.2.5 Sekretion

=====

Neben ihrer Fähigkeit zur Aufnahme extrazellulärer Substanzen synthetisieren mononukleäre Phagozyten eine große Anzahl von Stoffen. Diese Substanzen werden von ihnen als Antwort auf Stimuli aus der Umgebung sezerniert.

Wie schon erwähnt, spielen die Makrophagen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Lymphozytenfunktion. Dabei wird die Präsentation des Antigens an die T-Lymphozyten durch eine Zellaggregation erleichtert. Gleichzeitig werden andere Substanzen sezerniert, welche die T-Zellen ohne Kontakt, d.h. auf humoralem Wege zu beeinflussen vermögen. Gery und Waksman (65) konnten zeigen, daß Makrophagen einen Faktor freisetzen, der T-Lymphozyten zu vermehrter Aktivität anspornt. Sie nannten ihn "lymphocyte-activating factor (LAF)" und beobachteten, daß dessen Sekretion durch einige Stoffe, darunter Endotoxin, gesteigert wird. So wird beispielsweise in Histiozytenkulturen von Mäusen ein hoher Spiegel an LAF nach Inkubation mit *Listeria monocytogenes* gemessen. Es ist jedoch schon bei der nichtstimulierten Zelle eine geringe Basalsekretion nachweisbar.

Zu den Substanzen, welche Einfluß auf die T-Lymphozyten nehmen, gehören auch die Prostaglandine. Obwohl bisher angenommen wurde, daß alle Zellen einen konstanten Umsatz dieser Hormone aufweisen, zeigen Studien neueren Datums (72), daß T-Lymphozyten während der Interaktion mit Makrophagen keine Prostaglandine der Klasse E_2 sezernieren. Den Beweis lieferten radiochromatographische Daten, nach welchen esterasepositive menschliche Blutmonozyten im Gegensatz zu T-Zellen in der Lage sind, radioaktiv markierte Arachidonsäure in Prostaglandin E_2 umzusetzen. Es ist jedoch zu beachten, daß menschliche Blutmonozyten in Bezug auf die

Synthese dieses Hormons eine heterogene Population darstellen. Folglich besitzen die einzelnen Subpopulationen von Monozyten verschieden stark ausgeprägte Fähigkeiten, Prostaglandine als Regulationsfaktor einzusetzen. Diese Einschränkung trifft gleichfalls auf andere immunregulatorische Möglichkeiten zu.

Menschliche Makrophagen vermögen auch andere Prostaglandinklassen, wie E_1 , und F_2 , zu sezernieren (71, 72), jedoch besitzt E_2 die ausgeprägtesten immunregulatorischen Fähigkeiten. Prostaglandin E_1 legt zwar dieselbe Potenz wie E_2 an den Tag, die von Makrophagen sezernierte Menge ist aber um ein Vielfaches geringer. In vitro bewirkt Prostaglandin E_2 eine meist verringerte Produktion von Lymphokinen (77) und eine verminderte Zytotoxizität (162). Die Effekte auf die einzelnen Subpopulationen der T-Lymphozyten können durchaus verschieden sein. Wie Goldyne und Stobo (72) zeigten, ist der blastogenetische Effekt von Prostaglandin E_2 auf T-Zellen entweder fördernd oder inhibitorisch, sofern man die Lymphozyten durch Ultrazentrifugation in solche geringer bzw. hoher Dichte trennt. Der Autor stellt aufgrund der vorliegenden Daten die Hypothese auf, Veränderungen der E_2 -Produktion durch Makrophagen oder der Ansprechbarkeit der T-Lymphozyten könnten ein verändertes immunologisches Verhalten der T-Zellen bei Erkrankungen nach sich ziehen.

Es sei noch kurz erwähnt, daß auch die T-Lymphozyten einige die Makrophagen beeinflussende Faktoren sezernieren, wie Chemotaxine, Migrationsinhibitionsfaktoren und solche, die die zytotoxischen Fähigkeiten erhöhen.

Menschliche Makrophagen greifen in die Funktion der humoralen Abwehr durch eine Substanz ein, die eine verstärkte Antikörperproduktion der B-Lymphozyten bewirkt. Der Beweis, daß dieser Faktor die Lymphozyten der B-Reihe beeinflußt, wurde an thymusdeprivierten Mäusen erbracht. Der Faktor wurde "B-lymphocyte-activating factor (BAF)" genannt. Wood et al. (234) zeigten, daß die Synthese von BAF in Kulturen menschlicher Monozyten induziert werden kann, während Blutmonozyten keinen meßbaren Gehalt an BAF aufweisen. Auch hier wirkt Endotoxin als Stimulus für eine verstärkte Produktion, während phagozytotische Stimuli sich als unwirksam erweisen.

Neben einer Beeinflussung immunologischer Vorgänge via Lymphozyten produzieren und sezernieren mononukleäre Phagozyten Substanzen, die die Bekämpfung von Fremdorganismen erleichtern. So spielen Makrophagen nicht nur eine entscheidende Rolle bei der zellgebundenen Virusabwehr, sie sezernieren darüberhinaus das Protein Interferon. Wie Smith und Wagner (196) an Hasenmakrophagen nachweisen konnten, setzen diese wenige Stunden nach Infektion mit Newcastle disease-Virus beachtliche Mengen frei. Zwar besitzen Makrophagen eine Basalsekretion an Interferon, diese macht aber nur etwa ein Hundertstel der Menge nach Virusbefall aus. Die Rolle des Interferons bei Virusinfektionen und neoplastischen Zellen ist bereits bekannt, nicht jedoch seine Funktion bei der Immunabwehr der Makrophagen (158).

Fortschritte in der Anwendung von Radioimmunoassays haben es in den letzten Jahren ermöglicht, die Synthese von Komplementfaktoren zu untersuchen. So wiesen Lai et al. (113) nach, daß menschliche Makrophagen zur Sekretion von C1q, C3 und C4 befähigt sind. Einstein et al. (46) entdeckten darüberhinaus, daß menschliche Monozyten auch die Synthese des Komplementfaktors C2 betreiben. Bisher sind die Vorgänge, die die Synthese und Sekretion von Komplementfaktoren durch Makrophagen

steuern, noch nicht bekannt. Page (158) vermutet die Bedeutung der Komplementfaktoren vor allem bei Entzündungen, wo aktiviertes Komplement Chemotaxis, Zellproliferation und Sekretionsvorgänge auslösen könnte.

Bei Menschen wird Fieber durch Einwirkung von Pyrogen auf das hypothalamische Thermoregulationszentrum erzeugt. Ein Teil des Pyrogens stammt aus Makrophagen, die durch phagozytotische Stimuli zu einer starken Zunahme der Sekretion veranlaßt werden (5). In gleicher Weise erfolgt eine stärkere Freisetzung bei Einwirkung von Endotoxinen, die innerhalb von 4 Stunden beginnt und für mindestens 24 Stunden anhält (16). Pyrogen menschlicher Makrophagen unterscheidet sich von dem der Granulozyten durch ein höheres Molekulargewicht und die Induktion einer länger anhaltenden Fieberperiode (42). Außerdem besitzen Makrophagen eine etwa zwanzigfach größere Produktionskapazität.

Lysozym, das N-Azetilmuramin- β -1,4-N-azetylglukosaminbindungen in Bakterienzellwänden spaltet, wird von menschlichen Makrophagen in großen Mengen sezerniert (78). Es stellt sogar ein Hauptsekretionsprodukt dar, da die tägliche Produktion bis zu 2,5 % des gesamten Zellproteins beträgt. Die Sekretion von Lysozym ist wohl auf Makrophagen beschränkt, da eine Produktion bei anderen Zellen wie Fibroblasten, Epitheloidzellen und Lymphozyten nicht nachzuweisen ist (158).

Bei chronischen Entzündungen werden von Makrophagen verschiedene hydrolytische Enzyme freigesetzt, die für die Gewebeerweichung verantwortlich sind. Die Enzyme können in die beiden großen Gruppen der sauren Hydrolasen und neutralen Proteinasen unterteilt werden. Zur ersten Gruppe zählen vor allem die lysosomalen Enzyme, deren Wirkungsoptimum im sauren Bereich liegt. Eine Erhöhung der Enzymaktivität mit gleichzeitiger Sekretion kann das Ergebnis der Phagozytose ver-

schiedener nichtverdaubarer Substanzen sein. Hierbei zeitigen die einzelnen Stoffe auch unterschiedliche Wirkungen: Während die einen nur den Spiegel an intrazellulärem Enzym erhöhen, bewirken andere zusätzlich eine Sekretion in den Extrazellulärraum (158). Die Sekretion ist somit keine oblige Antwort auf Phagozytose, nur stark pathogene Substanzen wirken sekretionsfördernd. Daneben scheint eine Basalsekretion zu existieren, wie Schnyder und Baggiolini (186) nachweisen konnten.

Bei den neutralen Proteinasen hingegen scheint keine Basalsekretion vorzuliegen (40). Stimuli vermögen eine deutliche Steigerung dieser im neutralen Bereich operierenden Enzyme zu induzieren. Als wichtigste Vertreter sind zu nennen: Kollagenase, Elastase und Plasminogenaktivator. Kollagenase spielt eine wichtige Rolle bei der Spaltung von Kollagen, wie sie bei akuten und chronischen Entzündungen notwendig wird. Die Makrophagenelastase unterscheidet sich in einigen biochemischen Parametern von der des Pankreas, während die anderen beiden Enzyme nicht als makrophagenspezifisch gelten. Plasminogenaktivator überführt das im Serum vorhandene Plasminogen in die aktive Entstufe Plasmin. Dieses besitzt neben der fibrinolytischen Potenz auch die Fähigkeit, den Komplementfaktor C3 zu spalten. Die Spaltprodukte ihrerseits führen zu einer Stimulierung von B-Lymphozyten und zu einer Freisetzung hydrolytischer Enzyme aus Makrophagen. Schließlich wird noch der Hagemanfaktor durch Plasmin aktiviert, der wiederum zur Freisetzung von verschiedenen Kininen führt, welche ja wesentlich am Inganghalten von Entzündungen beteiligt sind (39).

Gegenseitige Beeinflussung von Makrophagen und Fibroblasten kann eine wichtige Rolle bei der Wundheilung spielen. Die Art dieser Beziehung wurde erst in den letzten Jahren teilweise aufgeklärt. Aalto et al. (1) untersuchten die Umsetzung

radioaktiv markierten Prolins zu Hydroxiprolin in Granulationsgewebe. Ihre Ergebnisse zeigen, daß silikonhaltige Makrophagenkulturen den Einbau der Aminosäure in Kollagen signifikant beschleunigen, während auf der anderen Seite nichtstimulierte Makrophagenkulturen die Kollagensynthese supprimieren. Leibovich und Russel (121) erzeugten bei Meerschweinchen makrophagenfreie Wunden durch Injektionen von Makrophagenantikörpern in Verbindung mit Kortikosteroiden. In diesen Wunden erscheinen die ersten Fibroblasten wesentlich später als unter physiologischen Bedingungen und zeigen eine verlangsamte Proliferation. Umgekehrt mehren sich die Daten, daß auch Fibroblasten Einfluß auf die Makrophagen nehmen (s. 2.1.8).

3. HAUTINFILTRATE BEI TUMORÖSEN HISTIOZYTÄREN ERKRANKUNGEN

3.1. Ultrastrukturelle Marker

In den letzten Jahren konnten mit Hilfe des Elektronenmikroskops bei benignen und malignen histiozytären Proliferationen in der Haut verschiedene zytoplasmatische Strukturen entdeckt und näher charakterisiert werden.

3.1.1 Lysosomale Derivate

=====

Caputo und Gianotti (29) betrachten 3 Strukturen als Abkömmlinge der Lysosomen: "dense bodies", regelmäßig geschichtete Körper und Myelinfiguren. Die "dense bodies" (s. Abb. 25) stellen primäre oder sekundäre Lysosomen dar, die in allen Makrophagen als Ausdruck ihrer Verdauungspotenz zu finden sind. Ihr feingranulärer, meist elektronendichter Inhalt wird von einer Membran begrenzt. In der Mehrzahl der Fälle besitzen sie eine runde Gestalt, ovale bis längliche Formen kommen seltener zur Beobachtung (s. Abb 12).

Regelmäßig geschichtete Körper ("regularly laminated bodies") stellen dense bodies mit stark osmiophilen parallelen Membrananteilen dar, die konzentrisch angeordnet sind und durch einen elektronendurchlässigen Raum getrennt werden. Auch sie besitzen meist runde Gestalt und liegen in aggregierter Form vor. Die Unterscheidung von Myelinfiguren wird durch die streng parallele Anordnung der Membranstücke in den geschichteten Körpern möglich. Wahrscheinlich sind sie Derivate des Golgiapparates, stellen aber keine Vakuolen dar, die exogenes Material verdauen (29, 85).

Myelinfiguren ("myeloid bodies") werden ebenfalls von einer Membran umschlossen. In ihrem Lumen enthalten sie feine Membrananteile, die nur selten konzentrisch, meist jedoch in unregelmäßiger Weise angeordnet sind, wobei einige dieser Figuren den Eindruck eines Fingerabdruckes erwecken. Myelinfiguren sind sekundäre Lysosomen, in denen sich der Abbau der Membrananteile nur langsam vollzieht (93). Die Membrananteile können sowohl von phagozytiertem Material stammen, als auch intrazellulären Ursprungs sein. Die von einigen Autoren vertretene Ansicht, Myelinfiguren seien ein Indiz für Benignität, konnte von Calvieri et al. (27) nicht bestätigt werden.

3.1.2 Granula

=====

Die Langerhansgranula sind das Kennzeichen der epidermalen Langerhanszellen und ebenso pathognomisch für die Infiltratzellen bei Histiozytosis X. Sie erscheinen als kristalline, einer Einheitsmembran ähnelnde Gebilde, die frei im Zytoplasma liegen. Sie können die unterschiedlichsten Gestalten annehmen, von einem geraden Stäbchen bis zur Tennisschlägerform. Der Ursprung und die Bedeutung dieser zytoplasmatischen Marker liegen noch im Dunkeln. In seltenen Fällen können sie auch im Nukleoplasma beobachtet werden (66).

Im Aussehen den Langerhansgranula nicht unähnlich sind die kommalförmigen Körper, auch wurmartige Körper genannt. Sie bestehen aus 2 elektronendichten Membranen, die durch ein Lumen von etwa 8 nm getrennt sind (29). Ihr Erscheinungsbild schließt gekrümmte, hufeisenartige und S-förmige Gestalten ein. Häufig liegen sie in Aggregaten in bestimmten Regionen des Zytoplasmas. Hiervon abzugrenzen sind die Farber-Körperchen bei disseminierter Lipogranulomatose (182).

3.1.3 Vesikuläre Strukturen

=====

Die umhüllten Vesikel ("coated vesicles") besitzen eine Membran, die durch Auflagerung von Proteinen eine geriffelte Oberfläche erhält. Das Lumen dieser Vesikel ist von unterschiedlich elektronendichtem, feingranulärem Material ausgefüllt. Friend und Farquhar (57) unterscheiden 2 Arten: Große, bis über 100 nm messende und durch Endozytose entstandene Vesikel sowie kleinere, etwa 60 nm große, die vom Golgiapparat geliefert werden. Umhüllte Vesikel sind Bestandteile der meisten Makrophagen, größere Mengen werden jedoch nur unter pathologischen Bedingungen gefunden (29).

Pleomorphe zytoplasmatische Einschlüsse (s. Abb. 3, 8, 9, 10) stellen komplexe Strukturen dar, die von einer Membran umgeben sind. In ihrem Lumen findet sich eine große Anzahl kleiner runder Vesikel, eingebettet in einer elektronendurchlässigen Matrix. In wechselnder Häufigkeit sind diesen kleinen Vesikeln größere rundliche, ebenfalls membranbegrenzte Strukturen beigelegt, die ihrerseits einen elektronendurchlässigen Raum umschließen. Einige dieser pleomorphen Körper erinnern sehr stark an Siegelringe. Häufig wird das Plasmalemm der Zellen von denselben kleinen Vesikeln umlagert, die auch in ihren pleomorphen Einschlüssen zu finden sind. Zytoplasmatische Marker dieser Art wurden von mehreren Autoren bei den verschiedensten Erkrankungen beschrieben (28, 41, 55, 60, 188, 196).

Lipidtröpfchen treten bei histiozytären Erkrankungen oft im Zytosol auf. Die Lipide werden bei der Fixierung durch Reduktion von Osmiumsäure umso intensiver schwarz gefärbt, je mehr Anteile an ungesättigten Fettsäuren sie enthalten. Ob ein extrazellulärer Ursprung der Lipidvakuolen an einer dunklen Begrenzungslinie erkennbar ist (29), ist umstritten. Diese

dunkle Grenzschicht kann nicht als Membran gedeutet werden und damit die Phagozytose der Lipide anzeigen, da ihre Untersuchung bei hoher Auflösung zeigt, daß sie wesentlich dichter ist als jede Zytomenbran und nicht deren typische dreischichtige Struktur besitzt (51).

3.1.4 Weiterführende Marker

=====

Man kann sich zusätzlich immunologischer und enzymatischer Verfahren in Kombination mit dem Elektronenmikroskop bedienen, um die histiozytäre Natur von Zellen unter Beweis zu stellen (s. auch 2.2.3). C3-Rezeptoren werden dabei mit Erythrozyten nachgewiesen, die mit Immunglobulinen und Komplement beladen sind. Bei Inkubation mit Makrophagen bilden sie spontan Rosetten aus, sogenannte EAC-Rosetten (Erythrocyte Antigen Complement), die elektronenmikroskopisch gut erkennbar sind. Eine Interaktion mit unbeladenen Erythrozyten hingegen findet nicht statt (54). Fc-IgG-Rezeptoren auf der Makrophagenoberfläche werden anhand des EA-Rosettentestes mit fluoreszeinbeladenem menschlichem IgG aufgespürt.

Die Phagozytoseaktivität wird mit Hilfe von Latexpartikeln demonstriert, die nach Aufnahme in den Intrazellulärraum im Elektronenmikroskop als glatt begrenzte, in Vakuolen eingeschlossene Teilchen identifiziert werden können.

Die Unterscheidung gegenüber B-Lymphozyten wird zusätzlich durch spezifische Antisera gegen diese Zellen ermöglicht. Nach Inkubation mit enzymmarkierten Antikörpern (z.B. Peroxidase) gegen die bereits an B-Lymphozyten haftenden spezifischen Antikörper kann die Enzymaktivität elektronenmikroskopisch sichtbar gemacht werden: Zellen des mononukleären Phagozytensystems zeigen im Gegensatz zu den

B-Lymphozyten keine schwarze Bande auf ihrer Zytoplasmamembran (38).

3.2 Krankheitsbilder

Vor Besprechung der einzelnen Erkrankungen ist es notwendig, den polyvalenten Begriff der "RetikULOse" zu erläutern. Lennert definierte ihn 1964 als systemische, progressive, neoplastische Proliferation von Retikulumzellen. Dabei wird der Begriff der "Retikulumzelle" in einem weiten Umfang benutzt, um eine große Zelle mit blassem Zytoplasma, wenigen Vakuolen und einem großen Kern zu umschreiben, der außerdem Stammzellfunktionen zugeschrieben werden. Autoradiographische Studien haben jedoch gezeigt, daß diese Zellen keine Stammzellfunktionen wahrnehmen können, da sie kaum ^3H -markiertes Thymidin in ihre DNA inkorporieren (170).

In den letzten Jahren wurde das retikuloendotheliale System vom Monozyten-Makrophagensystem abgelöst. Die phagozytierenden Retikulumzellen in den einzelnen Organen stellen nichts anderes als Makrophagen dar (119). Die meisten Erkrankungen, die bisher mit den Sammelbegriffen "RetikULOse" oder "Retikulumzellsarkom" belegt wurden, können heute den myeloischen oder lymphatischen Neoplasien zugeordnet werden. Das einzige verbindende Glied des Ausdrucks "RetikULOse" war bislang eben die oben beschriebene große Zelle. So ist heute etwa das frühere Krankheitsbild der PlasmazellretikULOse unter dem Namen Plasmozytom bekannt. Trotz aller Fortschritte in der Klassifizierung der myeloischen und lymphatischen Erkrankungen sind auch heute noch einige nicht in ein Schema einzuordnen. Selbst auf diese Fälle sollte der Begriff "RetikULOse" keine Anwendung mehr finden.

3.2.1 Fibroblastisch-histiozytäre Erkrankungen

=====

3.2.1.1 Atypisches Fibroxanthom

Der solitäre Hauttumor tritt meistens an sonnenexponierten oder strahlungsgeschädigten Stellen bei älteren Personen auf. Für gewöhnlich erscheint der Tumor in Form eines wenige cm großen roten Knotens, der im Laufe seiner meist nur Monate dauernden Entwicklungszeit ulzerieren kann und deshalb einer chirurgischen Intervention bedarf. Das atypische Fibroxanthom verhält sich klinisch gutartig (17, 199), Metastasen werden nur äußerst selten beobachtet (183). Es scheinen 2 getrennte Altersgruppen in Bezug auf die Lokalisation des Tumors zu existieren (56): Effloreszenzen an Kopf und Nacken erscheinen häufiger bei älteren Personen, an Stamm und Extremitäten bei einer jüngeren Personengruppe. Ein Überwiegen der Männer über die Frauen (3:2) kann statistisch ermittelt werden (199).

Die Erkrankung täuscht bei lichtmikroskopischer Betrachtung ein hochmalignes Bild vor. Das kraterförmige Infiltrat besteht aus spindelförmigen und pleomorphen Zellen mit hyperchromatischen bizarren Kernen und prominentem Nukleolus. Es herrscht beträchtliche Anaplasie vor, selbst atypische Mitosen sind zu entdecken. Bizarre vielkernige Riesenzellen mit atypischen Kernen sind ebenfalls aufzufinden. Als Charakteristikum sind der Basalmembran dicht anliegende Zellverbände zu nennen, die den Eindruck einer Invasion der Epidermis erwecken (199). Vom Dermatofibrom kann das atypische Fibroxanthom durch das nur spärlich vorhandene Kollagen und durch die bizarren Riesenzellen unterschieden werden (17).

Im Elektronenmikroskop erscheinen die vorherrschenden histiozytären Zellen groß mit einem unregelmäßigen Kern, der oft tiefe Einbuchtungen aufweist und einen prominenten Nukleolus

enthält. Im Zytoplasma findet man reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum, einen gut entwickelten Golgiapparat, mehrere Lysosomen sowie gelegentlich Myelinfiguren und Liposomen (183). Kleine Bündel von zarten zytoplasmatischen Fibrillen stellen ein recht konstantes Kennzeichen dar.

3.2.1.2 Dermatofibrom/Histiozytom

Entsprechend dem erkennbaren Differenzierungsgrad der Infiltratzellen in die fibroblastische oder histiozytäre Richtung spricht man von Dermatofibrom bzw. Histiozytom. Bei auffälligen Gefäßveränderungen wie Kapillardilatation, Übergroßen Endothelzellen oder Wanddestruktionen findet auch der Begriff "sklerosierendes Hämangiom" Anwendung (18). Es treten harte, indolente, einzeln oder auch multipel vorkommende Knoten auf, die vorwiegend an den Extremitäten adulter Personen lokalisiert sind. Eine spontane Rückbildung der meist roten Effloreszenzen erfolgt nur sehr selten. Das gelegentlich auftretende schwarze Kolorit der Tumoren kann Anlaß zu Verwechslung mit malignem Melanom geben.

Die Histologie läßt ein vorwiegend koriales Infiltrat aus ovalen bis spindelförmigen Zellen erkennen, von denen einige ein schaumiges Zytoplasma besitzen. Das Zellaggregat ist um die Kapillaren angeordnet oder durchzieht die dichten Kollagenbündel. Charakteristisch ist die Hyperplasie und Hyperpigmentation der die Läsionen bedeckenden Epidermis (17). Die manchmal auftretende wagenradartige Anordnung der Zellen kann zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber Dermatofibrosarcoma protuberans führen (86, 208). In diesen Fällen wird eine enzymzytochemische Analyse die Diagnose stützen. Die Aktivitäten erweisen sich mit denen normaler Histiozyten identisch. Das bedeutet eine positive Reaktion bei der α -Naphthyl-azetatesterase und sauren Phosphatase (104).

Die Aktivität der Naphthol-AS-D-chlorazetatesterase in den Tumorzellen erweist sich als negativ (79).

Im Elektronenmikroskop erkennt man fibroblastoide Zellen, die neben der Kollagenproduktion Phagozytose und Lipidspeicherung aufweisen. Im Zytoplasma verstreut liegen einige Lysosomen. Der große Kern erweist sich von länglicher Gestalt mit kondensiertem Heterochromatin.

3.2.1.3 Dermatofibrosarcoma protuberans

Der seltene fibröse Tumor der Haut besitzt eine starke Tendenz zu lokalen Rezidiven, birgt jedoch nur geringe Metastasierungsgefahr (2). Als lokal aggressiver Tumor wird ihm der Ausdruck semimaligne am gerechtesten. Die richtige Diagnose ist bei dieser Proliferation besonders wichtig, da eine großzügige lokale Exzision mit einer hohen Heilungsfrequenz verbunden ist. Die Erkrankung äußert sich meist als harter multinodulärer Knoten von rotbrauner Farbe, der einen Durchmesser von 20 cm und mehr erreichen kann (26) und zu Ulzerationen neigt.

Das Lichtmikroskop läßt ein Infiltrat aus uniformen Spindelzellen und Kollagen im Korium erkennen, wobei eine Ausdehnung bis in die Muskulatur möglich ist. Charakteristisch für Dermatofibrosarcoma protuberans ist eine "storiforme" Anordnung der Infiltratzellen (86), die jedoch auch beim Dermatofibrom und malignen fibrösen Histiozytom auftreten kann. In diesem Fall ist das Vorhandensein einer großen multinodulären Masse richtungsweisend für die Unterscheidung der Erkrankung. Zusätzliche Information kann noch die Zytochemie liefern, welche die histiozytentypischen Enzymaktivitäten der α - Naphthyl-azetatesterase und sauren Phosphatase als negativ ausweist. Einzelne Tumorzellen können NaF-hemmbar Naphthol-

AS-D-azetatesterase enthalten (24).

Bei ultrastruktureller Untersuchung besitzen die meisten Zellen einen tief eingebuchteten, vielsegmentierten Kern, dessen Membran feinkondensiertes Heterochromatin anliegt. Die Zellen senden ungewöhnlich lange, dünne Fortsätze aus. Im Zytoplasma finden sich weder das für Fibroblasten typische gut entwickelte rauhe endoplasmatische Retikulum, noch große Mengen an Lysosomen, wie sie für histiozytäre Zellen charakteristisch sind (86). Viele Tumorzellen sind, ähnlich den Myofibroblasten, von basallaminaähnlichem Material überzogen.

3.2.1.4 Malignes fibröses Histiozytom

Malignes fibröses Histiozytom ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von bösartigen Tumoren, deren Gemeinsamkeit das Vorkommen histiozytärer und fibröser Anteile ist. Als Synonyma für diese Erkrankung können gefunden werden Fibroxanthosarkom, malignes Fibroxanthom, malignes Histiozytom. Der Tumor manifestiert sich nur gelegentlich in der Haut, eine Lokalisation, die eine bessere Prognose zu bedeuten scheint (17). Zusammen mit Liposarkom dürfte er das häufigste Sarkom der Weichteilgewebe sein (107). Die Ansichten über den Charakter der maligne entarteten Zelle bei dieser Erkrankung sind noch uneinheitlich. Während O'Brien und Stout (155) den Gewebhistiozyten als die ursächliche Zelle ansehen, halten Groopman et al. (80) die beteiligten Histiozyten nur für eine Reaktionsform als Antwort auf die neoplastischen Fibroblasten. Die Erstmanifestation betrifft vorwiegend die höheren Altersstufen und besteht im Auftreten einer knotenförmigen Masse, die gelegentlich Schmerzen verursachen kann. Die Tumoren sitzen im subkutanen Fettgewebe, können aber zusätzlich die darunterliegenden Muskelschichten infiltrieren.

Im Lichtmikroskop erkennt man zahlreiche neoplastische Zellen, die Histiozyten oder spindelförmigen Fibroblasten ähneln, sowie einige Riesenzellen. Diese besitzen entweder ein feingranuliertes Zytoplasma oder sie zeigen ein histiozytenähnliches Aussehen mit hyperchromatischen Kernen, wobei sie Sternberg-Reed-Zellen ähneln (139). Charakteristisch sind, ebenso wie beim Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrotische Zonen mit spindelförmigen Zellen in einer wirbelförmigen Anordnung. Abnorme Mitosen werden häufig beobachtet. Kearney et al. (107) grenzen 4 Untergruppen innerhalb der Tumoren ab:

- einen fibrösen Typ, welcher die häufigste Variante darstellt. Vorherrschend sind spindelförmige Zellen mit Kollagenproduktion. Histiozyten und vielkernige Riesenzellen kommen nur vereinzelt vor
- einen myxoiden Typ, für den weite Gebiete mit nur wenigen spindel- oder sternförmigen Zellen in einer Matrix saurer Mukopolysaccharide charakteristisch sind
- einen Riesenzellentyp, bei welchem benigne und maligne erscheinende vielkernige Riesenzellen neben osteoklastenähnlichen Zellen das Bild beherrschen
- einen entzündlichen Typ, gekennzeichnet durch zahlreiche Lymphozyten, Plasmazellen, Neutrophile und Schaumzellen.

3.2.2 Xanthomatöse Erkrankungen

=====

3.2.2.1 Juveniles Xanthogranulom

Juveniles Xanthogranulom, synonym mit Nävoxanthoendotheliom (69), ist eine benigne Erkrankung des Kindesalters, die jedoch auch Erwachsene betreffen kann. Immerhin entfallen 4/5 der Fälle auf die Zeit bis zum 1. Lebensjahr, selbst Neugeborene können schon befallen sein (83). Die Läsionen treten in Form indolenter Knötchen in der Haut, aber auch in anderen Organen ohne Vorliegen einer Lipidstoffwechselstörung auf (49, 47). Mit zunehmendem Alter werden die Papeln flacher und härter und können schließlich eine navelartige Einziehung aufweisen. Nach Abheilung hinterlassen sie meist eine Narbe. Die seltenen extrakutanen Erscheinungen können sich am Auge (Hyphäma, Sekundärglaukom), am Herzen (Pericarditis constrictiva) und an anderen parenchymatösen Organen manifestieren. Die Tumoren zeigen eine spontane Heilungstendenz im Alter von 2 bis 3 Jahren, nur bei der Erwachsenenform können sie mehrere Jahre persistieren. Interessanterweise besteht eine signifikante Koinzidenz der Erkrankung mit Neurofibromatose Recklinghausen (83), ein Befund, der eine genetische Disposition für das Xanthogranulom wahrscheinlich macht.

Gianotti (69) unterscheidet 2 Formen:

- eine kleinknotige Variante, die bald nach Auftreten gelbliche oder rötliche Knötchen zeigt. Diese Knötchen überschreiten kaum 5 mm an Größe und sind meist multipel über den ganzen Körper verstreut
- eine weniger häufige großknotige Form mit vereinzelt Knoten. Diese können bis zu 20 mm im Durchmesser erreichen

und zeigen eine rötliche Farbe. Vor allem diese Variante ist mit Läsionen in anderen Organen gekoppelt.

Im Lichtmikroskop erkennt man ein dichtes dermales Infiltrat aus Gruppen von Histiozyten unauffälliger Morphologie, die in älteren Läsionen schaumiges Zytoplasma entwickeln (232). Die Enzymausstattung der infiltrierenden ist mit derjenigen normaler kutaner Histiozyten identisch, jedoch geben sich sämtliche Aktivitäten als abgeschwächt zu erkennen (24). Fibroblasten sind meist vorhanden. In älteren Infiltraten kommen Riesenzellen, Lymphozyten und Kollagenbündel hinzu.

Auf ultrastruktureller Basis liegen im Zytoplasma der Histiozyten einige Lipidvakuolen ohne Grenzlinie, einzelne kommaförmige Körper und Myelinfiguren, jedoch keine Langerhansgranula. Zusätzlich treten dense bodies mit der Eigenart länglicher oder unregelmäßiger Form auf (63, 74). Phagozytose von Blutzellen ist möglich (134). Riesige Mengen pinozytotischer Vesikel können bisweilen gefunden werden (63).

3.2.2.2 Nekrobiotisches Xanthogranulom

Das nekrobiotische Xanthogranulom (232), auch flaches normolipämische Xanthom genannt (130), ist als sehr seltene Begleiterkrankung anderer maligner Prozesse, d.h. als paraneoplastisches Syndrom aufzufassen. In Betracht kommen vor allem Neoplasien wie Lymphome, Leukämien oder Mycosis fungoides (172). Die häufigste Assoziation findet sich zwischen dem nekrobiotischen Xanthogranulom und dem Plasmozytom, bzw. Paraproteinämien anderer Genese (8, 146). Hierbei können sich die xanthomatösen Eruptionen bis zu mehreren Jahren vor Ausbruch des Malignoms manifestieren. Die Eruptionen stellen am häufigsten gelblich-braune flache Xanthome unterschiedlicher Größe und Form dar (111), die bevorzugt periorbital und am

oberen Stamm auftreten (232). Alte Narben werden fast immer infiltriert.

Histologisch ist die Erkrankung durch ein histiozytär-granulomatöses Infiltrat gekennzeichnet, das knotenförmig oder bandartig in Dermis und Subkutis angeordnet ist (231). Die Infiltratzellen stellen zum überwiegenden Teil histiozytäre Schaumzellen dar, denen einzelne, z.T. atypische Riesenzellen vom Fremdkörpertyp beigemischt sind. Eine Infiltration der Gefäßwände mit konsekutiver Thrombose ist möglich (111).

Bei elektronenmikroskopischer Betrachtung zeigen die Histiozyten regelmäßig geschichtete Körper, Langerhansgranula treten nicht auf (111, 232).

3.2.2.3 Xanthoma disseminatum

Die seltene Erkrankung, auch unter dem Begriff Montgomery-Syndrom bekannt (232), beginnt im frühen Erwachsenenalter oft an den Beugeseiten der Extremitäten. An diesen Prädispositionsstellen erscheinen multiple, gelbe bis braune Knoten, welche auch die Schleimhäute involvieren können (206). Eine Ausbreitung auf das gesamte Integument ist in späteren Stadien nicht ungewöhnlich. Das gleichzeitige Auftreten eines Diabetes insipidus ist das einzige systemische Zeichen, der Befall viszeraler Organe sowie eine Hyperlipidämie sind nicht nachweisbar. Nach mehreren Jahren zeigt sich eine Spontanheilung der kutanen Manifestationen ebenso wie des Diabetes insipidus.

Die Histologie erweist sich als unspezifisch und ähnelt der bei anderen Xanthomen. Das kutane Infiltrat enthält eine Mischung aus mononukleären Zellen, spindelförmigen Zellen, Schaumzellen, Riesenzellen und einigen Lymphozyten. Die

Mitoserate ist nicht erhöht.

Eine Diagnosehilfe kann das elektronenmikroskopische Bild liefern, für welches größere Mengen an Myelinfiguren in den Infiltratzellen charakteristisch sind.

3.2.3 Histiozytäre Erkrankungen

=====

3.2.3.1 Generalisiertes eruptives Histiozytom

Winkelmann und Muller (230) schlugen diese Bezeichnung für eine seltene benigne Histiozytose ohne Allgemeinsymptome vor. Die multiplen Läsionen betreffen vorwiegend die Haut des Stammes und der proximalen Extremitäten, sehr selten die Schleimhäute und bestehen aus zahlreichen hellroten bis bläulichen nichtgruppierten Papeln. Die Effloreszenzen heilen spontan ab, wobei sie braune Flecken zurücklassen können. Bei der Mehrzahl der Fälle liegt der Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter (206).

Das histologische Bild ist das eines benignen monomorphen Infiltrates aus histiozytären Zellen in der Dermis, die keine Neigung zur Entwicklung eines schaumigen Zytoplasmas zeigen (30). Vielkernige Riesenzellen treten nicht auf. Enzymzytochemisch weisen sich die Histiozyten durch geringe Mengen an saurer Phosphatase und Succinatdehydrogenase, sowie starke Aktivität an unspezifischer Esterase und Nukleosidtriphosphatase aus.

Bei ultrastruktureller Betrachtung erweist sich die Hauptkomponente des Infiltrates als große unregelmäßig begrenzte Zelle mit zahlreichen langen villösen Fortsätzen. Die Kerne sind mehrfach eingebuchtet. Im Zytoplasma liegen einige

Vesikel und Mikrofilamente, das Charakteristikum stellen jedoch zahlreiche regelmäßig geschichtete Körper dar. Die Zellen lassen zusätzlich einige kommaförmige Körper erkennen (30), Langerhansgranula sind entweder nicht oder nur vereinzelt vorhanden (34). Einzelne mit dem Lichtmikroskop nicht sichtbare Lipidvakuolen (231) und Cholesterinkristalle (4) können gelegentlich nachgewiesen werden.

3.2.3.2 Histiozytosis X

Unter diesem Oberbegriff werden seit Lichtenstein (125) 3 klinische Einheiten zusammengefaßt, deren Gemeinsamkeit die Proliferation von Histiozyten darstellt. Die 3 Formen unterscheiden sich in der Verteilung der Läsionen und im Verlauf.

Das eosinophile Granulom des Knochens stellt eine chronische selbstheilende und meist lokalisiert bleibende Form dar, die vornehmlich Kinder und Heranwachsende befällt. Nur selten zeigen sich neben den Osteolysen Manifestationen an der Haut und den Schleimhäuten.

M. Hand-Schüller-Christian ist ebenfalls als chronische, jedoch disseminierte Form einzuordnen, für die die Trias Exophthalmus, Diabetes insipidus und multiple osteolytische Herde diagnostisch wegweisend ist (194). Neben interstitiellen Lungeninfiltraten wird auch die Haut in etwa 1/3 aller Fälle in Mitleidenschaft gezogen. Es treten papulosquamöse, seborrhoische, ekzematöse oder xanthomatöse Effloreszenzen auf (69). Betroffen sind in der Mehrzahl Kleinkinder, für die im Gegensatz zum eosinophilen Granulom nicht immer eine günstige Prognose besteht.

Die akute disseminierte Form der Histiozytosis X,

M. (Abt-) Letterer-Siwe, die bevorzugt Kleinkinder und Säuglinge befällt, ist mit einer ernsten Prognose behaftet. Dies

erklärt sich aus dem ausgedehnten viszeralen Befall mit Panzytopenie, wobei die Prognose offensichtlich von der Anzahl der infiltrierten Organe abhängig ist (152). Bei Hautbeteiligung besteht gleichfalls ein weites Spektrum an Effloreszenzen. Durch eine kombinierte zytostatische Therapie scheint sich die Prognose der beiden disseminierten Formen in letzter Zeit gebessert zu haben.

Der Histologe unterscheidet 3 Formen (17, 64, 69):

- das proliferative Bild ist gekennzeichnet durch ein bandförmiges histiozytäres Infiltrat, das in die Epidermis eindringen und diese zerstören kann. Gelegentlich auftretende intraepidermale Nester können den Pautrierschen Mikroabszessen der Mycosis fungoides ähneln
- das granulomatöse Bild zeigt neben den Histiozyten eine vermehrte Anzahl von vielkernigen Riesenzellen, Neutrophilen und lymphoiden Zellen
- beim xanthomatösen Infiltrat findet man eine größere Anzahl von Schaumzellen neben Histiozyten und vielkernigen Riesenzellen.

Die Enzymausstattung der Histiozyten läßt schwache Aktivitäten für unspezifische Esterase und saure Phosphatase erkennen, jedoch starke für die auch bei Langerhanszellen vorkommenden Enzyme Leuzyl- β -Naphthyl-amidase (47) und α -D-Mannosidase (48) sowie für Peroxidase (7). Nezelof et al. (151) konnten sowohl Erythrophagozytose, als auch Ia-Antigene, Fc- und Komplementrezeptoren nachweisen.

Bei Schwierigkeiten in der histologischen Diagnosestellung kann das Elektronenmikroskop Klarheit erbringen. Dabei sind in etwa der Hälfte der Infiltrathistiozyten typische Granula

zu finden, die von denen der epidermalen Langerhanszellen nicht zu unterscheiden sind. Es scheint sogar, daß Histiozytosis X die einzige Hauterkrankung ist, bei der eine signifikante Proliferation der Langerhansgranula auftritt. Von den Granula der Langerhanszellen unterscheiden sie sich durch ein wesentlich breiteres Spektrum an Größe und Gestalt. Die Lokalisation der Langerhansgranula ist nicht auf das Zytoplasma beschränkt. Sie können gleichermaßen mit dem Plasmalemm in Verbindung stehen, im Kern eingeschlossen sein, oder aber frei im Extrazellulärraum liegen (233). An sonstigen ultrastrukturellen Markern können in selteneren Fällen kommaförmige und regelmäßig geschichtete Körper im Zytoplasma auftreten.

3.2.3.3 Lymphomatoide Granulomatose

1972 legten Liebow et al. (126) anhand von 40 Fällen eine neue klinische Einheit unter dem Namen "Lymphomatoide Granulomatose" fest. Sie äußert sich als gefäßzerstörende granulomatöse Erkrankung. In erster Linie treten pulmonale Manifestationen auf, doch sind auch extrapulmonale Erscheinungen nicht selten. Von den 40 Fällen Liebows wiesen 45 % eine kutane Beteiligung auf, die manchmal sogar den pulmonalen Komplikationen voranging. Andere Autoren verweisen auf noch höhere Prozentzahlen (99). Im Anfangsstadium tritt meist Fieber auf, ebenso wird im weiteren Verlauf häufig das zentrale und periphere Nervensystem Ort des Geschehens (Parästhesien, transitorische Amaurose u.a.). Die ähnlich verlaufende Wegenersche Granulomatose kann meistens durch ihre nasopharyngeale Symptomatik abgegrenzt werden; erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet nur die umschriebene Form (120).

Die Hauteffloreszenzen umfassen einen weiten Bereich:

Papeln, Knoten, Maculae, Ulzera (145), selbst eine generalisierte Ichthyosis kann mit dieser Erkrankung kombiniert sein (132). Ein Exitus letalis durch viszerale Komplikationen, besonders durch pulmonale Insuffizienz, ist nicht selten.

Das Lichtmikroskop zeigt perivaskuläre Ansammlungen von Histiozyten und Lymphozyten, sowie einigen atypischen histiozytären Zellen verschiedener Größe. Eine Beteiligung der Hautanhangsdrüsen und Nerven bis zur Destruktion ist häufig, eine Vaskulitis hingegen selten (99).

Im Elektronenmikroskop erscheinen die Histiozyten als die vorherrschenden Zellen. Sie besitzen eine sehr unruhige Zelloberfläche mit mikrovillösen Fortsätzen, Vakuolen, Lysosomen und Aggregaten von Mikrofilamenten und Mikrotubuli. Als besonderes Kennzeichen beschreiben Kay et al. (106) das Auftreten intranukleärer Einschlüßkörper aus konzentrisch gelagertem fibrillärem Material.

3.2.3.4 Maligne Histiozytose

Scott und Robb-Smith beschrieben 1939 (187) als erste dieses seltene Krankheitsbild unter dem Namen "histiozytäre medulläre Retikulose". Seither ist es mit zahlreichen Synonyma bedacht worden, wie maligne (leukämische) Retikulo-histiozytose, maligne Retikuloendotheliose, Retikuloblastomatose, Histiozytenleukämie (11). Erst Rappaport führte die Bezeichnung "maligne Histiozytose" 1966 ein. Sie äußert sich als eine systemische Erkrankung, die alle Altersgruppen in Form von Lymphadenopathie, Splenomegalie und Panmyelophthase abrupt befällt, wobei hohes Fieber das konstanteste Symptom darstellt. Kutane Beteiligung trifft man in etwa 20 % aller Fälle an, wobei sich Papeln, Knoten oder Plaques manifestie-

ren können (11). Männer werden von dieser Neoplasie doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Sie ist meist rasch progressient, wobei die mittlere Überlebenszeit etwa 6 Monate beträgt (109).

Die histologische Begutachtung ergibt ein dermales bis subkutanes entzündliches Infiltrat, häufig perivaskulär und periadnexiell angeordnet. Subkutane Fettgewebstekrosen sind ein fakultativer Befund (91). Die Morphologie der Zellen reicht von benigne erscheinenden bis zu großen atypischen Histiozyten. Diese enthalten phagozytiertes Material wie Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Zelltrümmer. Erythrophagozytose ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium, obwohl dieses Phänomen auch bei Monozytenleukämie, Histiozytosis X und histiozytären Lymphomen auftreten kann (109). Zudem zeigen oft nur 10 bis 15 % der Histiozyten diese Auffälligkeit (136).

Die enzymzytochemischen Befunde entsprechen denen von Histiozyten. Der Gehalt der neoplastischen Zellen an unspezifischen Esterasen und saurer Phosphatase steigt parallel mit ihrem Reifegrad an (21), während der Nachweis der Peroxidase und der Naphthol-AS-D-chlorazetatesterase zu negativen Ergebnissen führt (96). Eine Reaktion findet sich auch bei der Naphthol-AS-D-azetatesterase (32, 96), deren Stärke ebenfalls vom Reifegrad der Histiozyten abhängt. Erhöhungen des Serumlysozymspiegels analog der Monozytenleukämie sind gelegentlich festzustellen.

Im Elektronenmikroskop stellen sich die Tumorzellen als große Histiozyten jeglichen Differenzierungsgrades dar (96, 127). Sie besitzen verschieden stark eingebuchtete Kerne mit prominenten Nukleoli. Im Zytoplasma finden sich die histiozytenspezifischen Organellen in wechselnden Mengen (168); Erythrophagozytose ist nicht in allen Fällen zu entdecken (96).

Die für Makrophagen typische unruhige Zelloberfläche mit Ausstülpungen wird auch bei den neoplastischen Histiozyten beobachtet.

3.2.3.5 Multizentrische Retikulohistiozytose

Der Ausdruck "Multizentrische Retikulohistiozytose" wurde als klinische Entität von Goltz und Laymon (73) eingeführt, wobei als Synonyma die Begriffe Histiozytosis gigantocellularis (88) und Lipoiddermatoarthritis (97) gebräuchlich sind. Es ist eine sehr seltene Erkrankung, von der bisher nur 70 Fälle in der Weltliteratur veröffentlicht wurden (9).

Charakteristisch sind nodöse Effloreszenzen, doch werden ebenso Xanthome und Erythrodermien beobachtet. Die Knoten sind nur wenige cm groß, zeigen ein gelbliches bis bläuliches Kolorit und werden häufig von Pruritus begleitet. Auch die Schleimhäute von Mundhöhle, Larynx und Pharynx werden befallen, häufig begleitet von Fieber und Krankheitsgefühl. Pathognomonisch für diese Erkrankung sind die unter dem Bild einer diffusen Polyarthrit auftretenden Gelenkbeschwerden, die in den meisten Fällen unter röntgenologisch nachweisbarem destruktivem Fortschreiten die distalen Interphalangealgelenke befallen. Der Rheumafaktor ist jedoch negativ. Nach einem Auf und Ab von Exazerbationen und Remissionen kommt die Krankheit nach Jahren zum Stillstand (80).

Bei lichtmikroskopischer Betrachtung erkennt man ein granulomatoses Infiltrat aus lipidbeladenen Histiozyten und vielkernigen Riesenzellen mit feingranuliertem Zytoplasma. Da die Riesenzellen nicht obligatorischer Bestandteil des Zellaggregates sind (6), kann die Erkrankung eine sehr unspezifische Histologie bieten.

Eine Diagnosehilfe kann in solchen Fällen das Elektronenmikroskop leisten. Man erkennt oft mehrkernige Riesenzellen sowie Histiozyten mit stark verzahnten Plasmalemmfortsätzen. In deren Zytoplasma liegen zahlreiche osmiophile Granulā stark unterschiedlicher Größe und Form. Streckenweise wird es von ausgedehnten Hohlräumen durchsetzt, die sich von geschwollenen Mitochondrien abzuleiten scheinen (44).

Einen recht konstanten ultrastrukturellen Marker scheinen Myelinfiguren darzustellen, die von mehreren Untersuchern in großer Anzahl entdeckt wurden (44, 69, 88). Zusätzlich sind von einigen Autoren das Auftreten größerer Mengen an pleomorphen zytoplasmatischen Einschlüssen beschrieben worden (9, 41), selbst eine ausgeprägte Phagozytose von Kollagenbündeln kann auftreten (31).

3.2.3.6 Progressives_nodulāres_Histiozytom

Der Ausdruck "Progressives nodulāres Histiozytom" wurde von Taunton et al. 1978 (206) für das ungewöhnliche Krankheitsbild eines 9-jährigen Mädchens vorgeschlagen. Die Patientin litt an einer histiozytär-proliferativen Krankheit der Haut, Schleimhäute und (vermutlich) Milz. Der Verlauf erstreckte sich dabei kontinuierlich über 5 Jahre. Hunderte von asymmetrischen Hautläsionen waren zu entdecken. Frühe gelblich-orange Papeln vergrößerten sich im Laufe mehrerer Wochen zu großen runden ockerfarbenen Läsionen von einigen cm Größe. Beugeseiten und Gelenke waren dabei meist ausgepart. Ein Befall der konjunktivalen und larygealen Mukosa mit gelblichen Tumoren war gleichzeitig vorhanden. Internistische Befunde ergaben eine leichte Splenomegalie, die sich im weiteren Verlauf verschlechterte; die Plasmalipidspiegel waren normal. Untersuchungen auf seltene Lipidspeicherkrankheiten verliefen sämtlich negativ.

Das histologische Bild der frühen oberflächlichen und der tiefen Knoten kann Unterschiede in der Zellzusammensetzung erkennen lassen (25, 206). Die oberflächlichen Läsionen bestehen aus großen schaumigen Histiozyten und dilatierten Gefäßen. Die tiefen Infiltrate zeigen eine Aggregation kleiner, benigne erscheinender Histiozyten. Zusätzlich vorhanden sind vielkernige Riesenzellen.

Das ultrastrukturelle Bild oberflächlicher und tiefer Läsionen weist längliche Zellen mit unterschiedlichem Lipidgehalt auf. Das Zytoplasma besitzt eine verwobene Oberfläche und enthält reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Komplexe, Mitochondrien und Lysosomen; vakuolisiertes Lipidmaterial ist ein nicht konstanter Befund (25). Die Kerne der histiozytären Zellen bilden z.T. tiefe Einbuchtungen aus.

3.2.3.7 (Kongenitale) selbstheilende Retikulohistiozytose

Die von Hashimoto und Pritzker (85) beschriebene Krankheit besteht meist schon bei Geburt, kann aber auch in den ersten Lebenswochen auftreten (87). Sie umfaßt multiple harte symptomlose Papeln von rötlich-blauer Farbe und nur wenigen mm Größe, die über das gesamte Integument verstreut sind. Eine internistische Untersuchung erbringt nur selten pathologische Resultate wie Neutropenie, Lymphozytose mit atypischen Zellen oder Transaminasenerhöhung. Nach einigen Wochen bilden sich die Effloreszenzen unter Hinterlassung einer weißen Narbe von selbst zurück.

Das Lichtmikroskop läßt ein dermales Infiltrat aus großen Vertretern von Lymphozyten und Histiozyten erkennen. Letztere können eine unregelmäßige Kernmembran aufweisen, desgleichen ein schaumiges Zytoplasma sowie mitotische Aktivität. Vielkernige Zellen und Zelldedritus kommen in wechselnden Mengen

zur Beobachtung.

Im Elektronenmikroskop wird deutlich, daß die großen histiozytären Zellen eine unregelmäßige Kontur mit zahlreichen villösen Fortsätzen besitzen. Der Kernmembran liegt ein dünnes Band kondensierten Heterochromatins an, das Nukleoplasma selbst ist wenig elektronendicht. 1 oder 2 Nukleoli liegen in den stark gefurchten Kernen. Im Zytoplasma befinden sich "dense bodies" unterschiedlicher Zahl und Größe. Als Charakteristikum enthalten einige "dense bodies" konzentrisch angeordnete Lamellen, stellen also regelmäßig geschichtete Körper dar (85, 116). In etwa 10 % der von Hashimoto und Pritzker untersuchten Zellen konnten typische Langerhansgranula aufgespürt werden. Diese Zellen unterschieden sich kaum vom Rest des histiozytären Infiltrates.

3.2.3.8 Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie

Das auffallendste Merkmal dieser benignen Erkrankung ist eine massive, indolente Schwellung der Lymphknoten im zervikalen Bereich, die jedoch nicht obligat ist. Andere Lymphknotenstationen sind seltener und meist weniger ausgedehnt befallen (171). Als Begleitsymptome treten recht konstant Entzündungserscheinungen wie Fieber, Leukozytose, erhöhte BKS sowie eine polyklonale Hypergammaglobulinämie auf. Das Hauptmanifestationsalter umfaßt die ersten beiden Lebensdekaden, wobei es innerhalb weniger Jahre zu einer Spontanheilung kommt. Nur etwa 10 % der Patienten zeigen eine kutane Beteiligung (69). Diese besteht aus solitären oder multiplen Knoten von wenigen cm Größe und gelblicher bis roter Färbung.

Die histologischen Befunde der Hautinfiltrate sind denen der befallenen Lymphknoten sehr ähnlich. Die vorherrschenden Zellen des entzündlichen Infiltrates sind Histiozyten mit

großen vesikulären Kernen und reichlich blassem Zytoplasma. Vereinzelt findet man mehrkernige Histiozyten. Zwei für die Differentialdiagnose wichtige Kriterien sind zu nennen: einmal die Trennung der Histiozyten von den anderen Entzündungszellen (17), zum anderen das Auftreten phagozytierter Leukozyten im histiozytären Zytoplasma (208). Letzteres Kennzeichen ist jedoch nicht regelmäßig zu beobachten.

Enzymzytochemisch zeigen die Histiozyten ein den normalen Hautmakrophagen identisches, doch schwächer reagierendes Muster. Dabei können die phagozytierten Zellen einige zusätzliche Aktivitäten vortäuschen, wie etwa die Naphthol-AS-D-azetatesterase aus Granulozyten (24).

3.2.4 Histiozytäres Lymphom

=====

Der Ausdruck "Histiozytäres Lymphom" wurde von Rappaport 1966 geprägt, um ein nicht näher klassifizierbares Lymphom aus großen Zellen mit vesikulären Kernen zu bezeichnen. Die immunologischen Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch ergeben, daß sich die Zellen dieser Lymphome zum größten Teil aus neoplastischen T- und B-Lymphozyten rekrutieren (60). Heute muß dieser Begriff deshalb in einem wesentlich engeren Sinne auf Erkrankungen angewendet werden, deren Infiltratzellen nur durch folgende Untersuchungen zu identifizieren sind (218):

- Enzymausstattung von Histiozyten (Lysozym, saure Phosphatase, α -Naphthyl-azetatesterase)
- Fc- und C3-Rezeptoren
- ultrastrukturelle histiozytäre Marker.

Die Erkrankung äußert sich oft in lokalisierter Form als kutaner Knoten ohne Anzeichen für eine Generalisierung. Doch ist auch eine systemische Ausbreitung möglich, besonders in fortgeschrittenen Stadien. Es kann meist mit einem guten Ansprechen auf Therapie gerechnet werden, lange Remissionsperioden sind dabei zu erreichen (60, 213).

Die Histologie (nicht ausreichend für die Diagnose des histiozytären Lymphoms) zeigt ein diffuses Infiltrat großer Zellen mit ausladendem, basophilem Zytoplasma und großen Kernen, die erhebliche Größenunterschiede aufweisen. Sie sind nur gelegentlich nierenförmig, oft zeigen sie eine polymorphe Kontur. Bei der differentialdiagnostisch schwierigen Abgrenzung gegenüber maligner Histiozytose sprechen für das histiozytäre Lymphom folgende Kriterien (136):

- Infiltrat in der mittleren und oberen Dermis
- Infiltrat aus nur 1 Zelltyp
- Aggregate von Histiozyten
- selten Erythrophagozytose.

Das die Diagnose erleichternde Elektronenmikroskop läßt große Zellen mit unterschiedlichen Mengen an Zytoplasma erkennen. Dieses sendet zahlreiche villöse Fortsätze aus, die untereinander in Verbindung stehen können. Die exzentrischen Kerne besitzen z.T. bizarre Formen mit tiefen Einbuchtungen. Charakteristisch sind größere Mengen an rauhem endoplasmatischem Retikulum und Vesikeln, Lysosomen sind in unterschiedlicher Häufigkeit vertreten (60, 213).

3.2.5 (Myelo)monozytäre Leukämie

=====

Eine akute Monozytenleukämie, d.h. eine neoplastische Proliferation von Zellen, die ausschließlich der Monozytenreihe angehören, ist weniger häufig als ein Zellbild aus verschiedenen Reifestufen monozytärer Zellen sowie von Granulozyten, eine akute myelomonozytäre Leukämie. Die onkogene Transformation scheint dabei die gemeinsame Stammzelle der Monozyten- und Granulozytenreihe im Knochenmark erfaßt zu haben (80). Daneben existiert eine seltene chronische Form, die vornehmlich das höhere Lebensalter betrifft.

In allen Fällen sind kutane Manifestationen kein ungewöhnliches Ereignis. Von den 57 von Bernasconi und Serri (10) untersuchten Patienten wiesen 31,6 % mit akuter Monozytenleukämie und 10,5 % mit der myelomonozytären Form Haubeteilungen auf. Bei fehlender oder inadäquater Therapie steigen diese Prozentzahlen im Laufe der Erkrankung noch an. Die Haut zeigt hierbei indolente papuläre oder noduläre Effloreszenzen von hellrotem bis violetter Farbton. Selbst ausgedehnte subkutane Tumoren beachtlicher Größe können das Bild prägen. Die von anderen Leukosearten bekannten Erscheinungen wie Hepato- und Splenomegalie und Knochenmarksinsuffizienz werden auch bei diesem Krankheitsbild in einem Teil der Fälle beobachtet. Einige Zeichen, so Tonsillenhypertrophie, disseminierte intravasale Koagulation und Niereninsuffizienz hingegen sind bei akuter myelomonozytärer und Monozytenleukämie häufiger.

Durch zytochemische Untersuchungen ist es möglich geworden, auch undifferenzierte Blasten der Monozytenreihe zuzuordnen. Die neoplastischen monozytären Zellen besitzen einen hohen Gehalt an unspezifischen Esterasen (NaF-hemmbar Naphthol-AS-D-azetatesterase, -Naphthyl-azetatesterase), während

Peroxidase und Naphthol-AS-D-chlorazetatesterase meist nicht nachweisbar sind (24, 189). Mit Hilfe der Zytochemie konnte zudem festgestellt werden, daß innerhalb der akuten Leukosen die myelomonozytären und Monozytenleukämien einen breiten Raum einnehmen. Als diagnostische Besonderheit kann der Serum- und Urinspiegel an Lysozym ansteigen, ein Zeichen, das bei unreifzelligen Monozytenleukämien meist ausbleibt.

Das histologische Bild zeigt eine Gruppierung der Infiltratzellen um Gefäße, sowie eine Invasion der Kollagenbündel. Die großen monomorphen Zellen besitzen einen ovalen bis unregelmäßig eingeschnürten Kern mit deutlichem Nukleolus.

Das Elektronenmikroskop läßt ebenfalls monomorphe Zellen mit reichlich Zytoplasma erkennen. Deren Kerne sind von unregelmäßiger Gestalt und besitzen prominente Nukleoli. Im Zytoplasma fallen mehrere "dense bodies" und Phagosomen auf (23).

3.2.6 Ungenügend abgrenzbare Histiozytosen

=====

3.2.6.1 Morbus Crosti

Es werden hierunter derbe Infiltrate subsummiert, die typischerweise am Rücken auftreten und eine starke klinische Ähnlichkeit mit Mycosis fungoides d'emblée aufweisen (209). Andere Lokalisationen sind, wenn auch seltener, ebenfalls beobachtet worden (237). Der klinische Verlauf erweist sich als äußerst protrahiert, wobei in terminalen Stadien ein systemischer Befall möglich ist. Regressionen kommen vor, entweder spontan oder als Folge therapeutischer Eingriffe.

Im histologischen Bild erkennt man ein Infiltrat aus Lymphozyten und großen Zellen mit polymorphen Kernen, die die unterschiedlichsten Konturen aufweisen und grobscholliges Chromatin besitzen. Mitosen können auftreten (237).

Erst das Elektronenmikroskop zeigt, daß die vorherrschenden Zellen des Infiltrates histiozytären Ursprungs sind (17). Größere Elemente enthalten einen eingebuchteten Kern mit einem peripheren Saum an Heterochromatin. Im Zytoplasma finden sich zahlreiche Filamente und multivesikuläre Körperchen. Kleinere Zellen besitzen einen stark zerklüfteten Kern mit scholliger Chromatinverteilung. Das Zytoplasma zeigt eine unruhige Oberfläche und enthält nur wenige Mikrofilamente, jedoch mehrere multivesikuläre Körperchen (237).

Diese Befunde charakterisieren den Morbus Crosti als histiozytäres Lymphom mit ausgeprägt protrahiertem Verlauf (156). Die Eigenständigkeit dieses Krankheitsbildes erscheint fraglich.

3.2.6.2 Retikulohistiozytosen

Der Begriff "Retikulohistiozytose" findet sich in der Bezeichnung einiger selten beobachteter Krankheitsbilder wieder. Die Vielfalt ähnlicher Begriffe wie "Multiple Retikulohistiozytome" (207, 227), "Multinoduläre riesenzellige Retikulohistiozytose" (22, 50) oder "Multinoduläre Retikulohistiozytose" (174) deutet auf die klinischen, histologischen und elektronenmikroskopischen Überschneidungen hin. Die erwähnten Krankheitsbilder lassen lipidspeichernde Histiozyten erkennen, die elektronenmikroskopisch verschiedene Zytoplasmaorganellen aufweisen können. Sie reihen sich etwa zwischen der multizentrischen Retikulohistiozytose und dem generalisierten eruptiven Histiozytom

ein. Ob sie Untergruppen dieser beiden Erkrankungen oder eigene Entitäten darstellen, ist ungeklärt. Jedenfalls scheinen histiozytäre Zellen bei normolipämischer Stoffwechsellaage unterschiedliche zytologische und klinische Bilder produzieren können, deren nosologische Einreihung sich als sehr schwierig gestaltet.

3.2.6.3 Unklassifizierte Histiozytose

In den letzten Jahren sind verschiedene Krankheitsbilder veröffentlicht worden, deren auffälligste Gemeinsamkeit komplexe zytoplasmatische Strukturen auf ultrastruktureller Basis darstellen (28, 41, 55, 60, 169, 188). Es sind dies membranbegrenzte Vakuolen von unterschiedlicher Form (s. 3.1.3). Sie enthalten kleine runde Vesikel, manchmal größere Membranstrukturen, teils mit konzentrisch angeordneten Lamellen, teils mit Miniaturvakuolen, die ihrerseits wieder Einschlüsse aufweisen können. Die Formvarianz umfaßt große runde oder polygonale Vakuolen unterschiedlichen Füllungsgrades, kleinere ringähnliche oder U-förmige Vakuolen sowie komplexe Strukturen. In den Infiltratzellen sind diese zytoplasmatischen Organellen in unterschiedlichen Mengen vorhanden. Die Kerne erweisen sich meist als äußerst polymorph, intranukleäre granuläre Einschlüsse und Zytoplasmainseln können auftreten.

3.2.7 Fraglich histiozytäre Erkrankungen

=====

3.2.7.1 Lymphomatoide Papulose

Die zu den Pseudolymphomen zählende lymphomatoide Papulose ist eine selbstheilende Erkrankung, deren Beziehung zur Pityriasis

lichenoides et varioliformis acuta Mucha-Habermann (PLEVA) einerseits und zu malignen Lymphomen andererseits noch ungeklärt ist. Ihr Merkmal ist die Diskrepanz zwischen dem malignen histologischen Bild und dem gutartigen klinischen Verlauf. Die papulonekrotischen Eruptionen weisen einen ständigen Wechsel von Neuerscheinungen und Remissionen auf, wobei ihre durchschnittliche Lebensdauer etwa 5 Wochen umfaßt. Die Erkrankung zieht sich meist über viele Jahre hin, um dann spontan zu heilen (131). Die Laborwerte lassen keine Auffälligkeiten erkennen (133).

Im histologischen Bild wird charakteristischerweise ein malignes Lymphom imitiert. Dabei sind große Zellen hervorstechend, die einen ausgeprägten Epidermotropismus zeigen. Sie besitzen Kerne von ovaler bis unregelmäßiger Gestalt. Mitosen werden vereinzelt gefunden (178). Neutrophile und eosinophile Granulozyten können dem Infiltrat beigemischt sein (117). Lutzner et al. (129) kamen zu dem Ergebnis, daß die atypischen Zellen des Infiltrates Varianten von T-Zellen darstellen. Sie enthalten häufig einen hypertetraploiden Chromosomensatz (224). Poppema et al. (163) hingegen konnten bei einem Fall von lymphomatoider Papulose die Zellen als Derivate des Monozyten-Makrophagensystems identifizieren.

Im ultrastrukturellen Bereich erkennt man ein lympho-histiozytäres Infiltrat aus Zellen unterschiedlicher Größe und Form. Jimbow et al. (100) unterscheiden 2 Hauptgruppen: lymphoblastische Zellen lassen große heterochromatinarme Kerne mit prominenten Nukleoli erkennen. Im Zytoplasma finden sich neben reichlich endoplasmatischem Retikulum mehrere elektronendichte Granula, multivesikuläre Körper, umhüllte Vesikel sowie feine Filamentbündel. Die kleineren Intermediärzellen besitzen größere Mengen an Heterochromatin und zahlreiche Nukleoli. Sézary-ähnliche Zellen sind häufig Bestandteile des Infiltrats, nicht dagegen plasmazytoide Elemente (117). In einigen der

zahlreichen histiozytären Zellen können sich Myelinfiguren (178), sowie Langerhansgranula und kommaförmige Körper finden (117, 178). Die Kerne erweisen sich bisweilen als tief eingebuchtet.

Da es offensichtlich ein breites Spektrum selbstheilender Erkrankungen gibt, die das histologische Bild eines Malignoms präsentieren, hat Macaulay (131) den Oberbegriff "rhythmisch paradoxe Eruptionen" vorgeschlagen.

3.2.7.2 Morbus_Hodgkin_

Die Lymphogranulomatose stellt eine Neoplasie dar, welche Lymphknoten befällt, in fortgeschrittenen Stadien aber auch systemische Beteiligung entwickelt. Eine Zugehörigkeit zum histiozytären Formenkreis ist umstritten. Die Haut kann in zweierlei Hinsicht in Mitleidenschaft gezogen werden. Unspezifische Hautveränderungen treten beim Morbus Hodgkin relativ häufig auf. Sie umfassen Pruritus, Poikilodermie sowie erythematöse und ekzematöse Effloreszenzen. Der häufig auftretende Herpes zoster ist Ausdruck der Insuffizienz des T-Zellensystems (108). Dagegen sind die primär in der Haut entstandenen, d.h. nicht durch Metastasierung bedingten Hodgkininfiltrate extrem selten. Sie können die ersten und sogar einzigen Manifestationen der Erkrankung sein. Allerdings ist es kaum möglich, den Beweis zu erbringen, daß die Haut als erstes Organ befallen ist, da kleinste viszerale Herde den Nachweismethoden entgehen können (95).

Die kutanen Läsionen des Morbus Hodgkin zeigen ein unspezifisches entzündliches Bild. Die typische Lymphknotenhistologie wird nur selten gefunden, so daß die Zuordnung zu den bekannten 4 Typen Schwierigkeiten bereitet. Die für die Diagnose wegweisenden Sternberg-Reed-Zellen treten nur vereinzelt in den Infiltraten auf. Sie besitzen mehrere Kerne mit extrem großen

Nukleoli, die von einem chromatinfreien Hof umgeben sind (45). Lymphozyten, Histiozyten und Epitheloidzellen vervollständigen als unspezifische Elemente das Infiltrat.

Im Elektronenmikroskop erkennt man die Sternberg-Reed-Zellen an ihren multiplen Kernen mit homogenem hellem Nukleoplasma und fein kondensiertem Heterochromatin. Ein Nukleolus ist manchmal angeschnitten. Das Zytoplasma erscheint dunkler mit vereinzelter Lysosomen.

3.2.8 Reaktive Histiozytosen

=====

3.2.8.1 Stoffwechselstörungen

Alle Arten von Hyperlipoproteinämien können die Ursache für kutane Xanthome sein. Die erhöhten Blutlipidwerte treten entweder primär, d.h. durch genetisch verankerte biochemische Defekte auf, oder sekundär als Folge anderer Grundkrankheiten. Hier sind zu nennen Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, chronische Pankreatitis, Gallengangatresien u.a.

Als zweite große Gruppe kommen Enzymdefekte in Betracht, die zum großen Teil einem rezessiven Mendelschen Erbgang folgen. Sie bewirken aufgrund ihres enzymatischen Blockes eine Akkumulation der nicht weiter verwertbaren Substanz. Hierunter fallen Lipidosen, Mukopolysaccharidosen und Oligosaccharidosen.

Histologisch sind diese Zustände gekennzeichnet durch ein dichtes kutanes Infiltrat aus ovalen Histiozyten mit schaumigem Zytoplasma. In frühen Infiltraten kann ein entzündliches Bild mit Neutrophilen und lymphozytären Zellen auftreten.

Das Elektronenmikroskop zeigt, daß alle Histiozyten sehr un-

regelmäßige Zellgrenzen besitzen. Im Zytoplasma verstreut liegen zahlreiche runde Lipidvakuolen. Bei einigen Speicherkrankheiten können zahlreiche Vakuolen mit lamellären Einschlüssen identifiziert werden, bei anderen wiederum wurmartige Körper (17). Eine hyperlipoproteinämische Stoffwechsellage kann zur Ablagerung von Lipidtröpfchen extrazellulär in Kapillarnähe führen. Gleichfalls können eine Einlagerung von Lipidtröpfchen in das Zytoplasma der Perithelzellen, sowie eine Auseinanderdrängung von Perithel- und Endothelzellen durch deponierte Lipide angetroffen werden (159).

3.2.8.2 Entzündliche Prozesse

Die angioimmunoblastische Lymphadenopathie ist eine systemische Erkrankung aus dem Formenkreis der Autoimmunprozesse (59), die durch Fieber, Gewichtsverlust, generalisierte Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie charakterisiert ist. Eine Hautbeteiligung - oft als erster Krankheitsindikator - kann bei etwa 40 % aller Fälle konstatiert werden, wobei eine signifikante Häufung von Medikamenteneinnahme in der Anamnese zu eruieren ist (137).

Es scheinen 2 unterschiedliche Verläufe aufzutreten:

Lange Überlebensdauer mit gelegentlichen Spontanremissionen oder rapide Verschlechterung mit tödlichem Ausgang, wobei therapeutische Bemühungen kaum einen Effekt zeigen (59, 137).

Die kutanen Manifestationen umfassen Maculae, Papeln, Knoten, Purpura, Pruritus u.a. Eine Beziehung zur Lymphogranulomatosis X ist fraglich (82).

Das dermale Infiltrat läßt im Elektronenmikroskop folgende Zellen erkennen (157):

- Sézary-ähnliche Lymphozyten
- Langerhanszellen mit unregelmäßigem Kern und meist zahlreichen Langerhansgranula. Zusätzlich können umhüllte Vesikel auftreten
- Langerhans-ähnliche Zellen, denen jedoch die typischen Granula fehlen. Der Autor hält es für möglich, daß diese Zellen interdigitierende Retikulumzellen repräsentieren.

Bei den Hautmanifestationen der Tuberkulose muß man unterscheiden zwischen einem Primärkomplex, der nur in Ausnahmefällen an der Haut entsteht und einer Reinfektion in einem sensibilisierten Organismus.

Das histologische Bild gleicht dem in anderen Organen. Es finden sich Tuberkel aus Epitheloidzellen und Riesenzellen, die jedoch nur selten eine käsige Nekrose entwickeln. Zusätzlich finden sich mononukleäre Zellen, sowie ein peripherer Wall aus Lymphozyten im Infiltrat. Tuberkelbakterien sind nur selten erkennbar. Die Histologie hängt allerdings stark vom Grade der Immunität ab.

In gleicher Weise wird bei der Lepre das histologische Bild von der Immunitätslage zum Zeitpunkt der Infektion geprägt. Bei tuberkuloider Lepra (starke Immunität) treten Epitheloidzellgranulome auf, die denen bei Morbus Boeck gleichen können. Mononukleäre Zellen und Riesenzellen sind nur vereinzelt vorhanden. Die Lepra lepromatosa (niedrige Immunität) zeigt ein Infiltrat aus Makrophagen mit schaumig-vakuolisiertem Zytoplasma. Die kutanen Anhangsdrüsen werden oft in Mitleidenchaft gezogen.

Zwischen diesen beiden Extremen sind alle histologischen Bilder mit Schaumzellen und Epitheloidzellen in wechselnden, von

der Immunitätslage beeinflussten Teilen zu finden.

In den Epitheloidzellen läßt sich eine starke Aktivität an Naphthol-AS-D-azetatesterase nachweisen, die durch NaF hemmbar ist. Die histiozytären Elemente enthalten große Mengen an saurer Phosphatase sowie unterschiedliche Aktivitäten an α -Naphthyl-azetatesterase (24).

Die Sarkoidose ist als eine systemische granulomatöse Erkrankung unbekannter Ätiologie zu definieren. Hautläsionen treten bei etwa 25 % aller Fälle in Form von Papeln und Plaques auf. Diese zeigen umschriebene Granulome aus Epitheloidzellen, sogenannte Epitheloidzelltuberkel. Riesenzellen und mononukleäre Elemente sind nur spärlich vorhanden.

Wie bei Lepra zeigen auch bei dieser Erkrankung die Epitheloidzellen eine sehr deutliche Aktivität an NaF-hemmbarer Naphthol-AS-D-azetatesterase (24).

4. ULTRASTRUKTURELLE BEARBEITUNG UNGEKLÄRTER HAUTINFILTRATE

4.1. Material und Methoden

4.1.1 Patientengut

=====

Untersucht wurden 12 Patienten der Dermatologischen Universitätsklinik München, die sich in den Jahren 1972 bis 1982 in stationärer und/oder ambulanter Behandlung befanden. Ihnen wurden eine oder mehrere Hautbiopsien aus typischen Läsionen entnommen.

4.1.2 Enzymzytochemie

=====

Zur Anwendung gelangten Kryostatschnitte, an denen folgende Enzymfärbungen durchgeführt wurden:
Unspezifische Esterase und saure Phosphatase. Lysozymfärbungen wurden in Anbetracht des Alters der meisten Biopsien nicht durchgeführt.

4.1.3 Semidünnschnitte und Ultradünnschnitte

=====

Hautbiopsien mit 1 mm Kantenlänge wurden über 3 Stunden in 1 %-igem Osmiumtetroxid (OsO_4) in 0,1 molarem Phosphatpuffer (pH 7,3) bei 4°C fixiert. Anschließend wurden sie zwei Mal 15 Minuten in 0,1 molarem Phosphatpuffer ausgewaschen. Es folgte eine stufenweise Entwässerung in Methanol mit anschließender Eponeinbettung nach Luft (128). Von diesen

Blöcken wurden Semidünnschnitte mit einer Dicke von 0,5 bis 1 µm hergestellt und mit 1 %-iger Perjodsäure 5 Minuten vorbehandelt. Als Färbung diente 1 % Azur II in Aqua dest. mit gleichen Teilen 1 % Methylenblau in einer 1 %-igen Boraxlösung, 20 Minuten bei 60°C.

4.2 Ungeklärte Fälle

4.2.1 Primäre kutane atypische Histiozytose mit fakultativer Generalisierung

=====

a) Fallbeschreibungen

Fall 1:

Der 73-jährige Patient bemerkte das Auftreten mehrerer rötlich-brauner Knoten am linken Oberschenkel. Diese vergrößerten sich in den darauffolgenden Wochen zu einem zentral ulzerierten Tumor von ca. 10 cm Durchmesser. Zusätzlich erschienen zahlreiche kirschgroße erhabene Knötchen am Stamm. Hinweise auf eine Generalisierung konnten nicht gefunden werden. Der große Tumor wurde erfolgreich mit Röntgenstrahlen (10 Gy) behandelt, doch starb der Patient ein Jahr später an Nierenversagen. Eine Autopsie wurde nicht gestattet.

Fall 2:

Der 68-jährige Patient kam 1972 zur stationären Aufnahme mit Erythrodermie und einem starken Juckreiz, der zwei Jahre später immer noch zu verzeichnen war. Zu diesem Zeitpunkt konnten mehrere Lymphknoten von etwa 1 cm Größe in den axillären und inguinalen Stationen palpiert werden. Eine Blut-

untersuchung ergab folgende pathologische Werte: BKS 34/62 (mm/h), Leukos 15.000, γ -Globuline 32 %. Leber- und Knochenmarksbiospien, sowie Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen ergaben keine Auffälligkeiten.

5 Jahre später bestand ein 13 cm großer ulzerierter Tumor am linken Knie. Die linken inguinalen Lymphknoten waren vergrößert zu tasten, während die Laborwerte sich nicht nennenswert verändert hatten. Mit Rücksicht auf den reduzierten Allgemeinzustand des Patienten wurde keine Therapie vorgenommen. Der Tod trat 6 Monate später ein, eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Fall 3:

Im Alter von 64 Jahren bemerkte der Patient in der rechten Stirngegend zahlreiche Knötchen von etwa 5 mm Größe, die sich während der vergangenen 3 Monate entwickelt hatten. Die Knötchen waren kalottenförmig und wiesen mehrere Teleangiektasien auf. Eine systemische Manifestation war nicht festzustellen, da weder vergrößerte Lymphknoten getastet werden konnten, noch ein Szintigramm von Leber und Milz sowie eine Knochenmarksbiospie pathologische Befunde ergaben. Die Labordaten waren gleichfalls unauffällig, mit Ausnahme einer auf 30/39 erhöhten BKS. Ein Lokalrezidiv 3 Monate später, wiederum mit zahlreichen Knötchen, wurde unter Verwendung eines Hauttransplantates chirurgisch entfernt.

2 Jahre später erschienen außerhalb des Operationsfeldes zwei neue Knötchen, die exzidiert wurden. Nach einem weiteren Jahr wurde ein Knötchen unter der rechten Augenbraue entfernt. In den darauffolgenden 3 Jahren kam es zu keinem Rezidiv.

b) Lichtmikroskopie

In allen 3 Fällen fand sich ein dichtes Infiltrat in der obe-

ren und mittleren Dermis (ein lokalisierter Epidermotropismus war nur bei Fall 1 festzustellen), das sich bei Fall 2 und 3 bis an die Subkutis erstreckte. Das Infiltrat bestand aus kleinen lymphoiden und mittelgroßen histiozytoiden Zellen, die gelegentlich helle zytoplasmatische Vakuolen (s. Abb. 1) und dunkle Granula enthielten (s. Abb. 2). Mitosen waren häufig vorhanden.

Die selben atypischen Zellen wurden bei Fall 2 auch in einem vergrößerten Lymphknoten gefunden.

Mehrere Zellen des Infiltrates zeigten eine starke Reaktion für saure Phosphatase und unspezifische Esterasen, während viele Zellen keine Färbung aufwiesen. Die großen atypischen Zellen waren gelegentlich schwach positiv. Peroxidase, Naphthol-chlorazetatesterase und alkalische Phosphatase konnten in keiner Zelle nachgewiesen werden. Lysozym war gleichfalls in keiner Zelle zu entdecken - nicht einmal in ulzerierten Bezirken mit zahlreichen Makrophagen und Neutrophilen. Deshalb wurde die Lysozymfärbung als nicht aussagekräftig angesehen (vermutlich eine Folge des Alters der Paraffinschnitte).

c) Elektronenmikroskopie

Ein monomorphes Infiltrat aus mittelgroßen atypischen Zellen konnte in allen 3 Fällen gefunden werden. Die Tiefe der Kerneinsbuchtungen war unterschiedlich und besonders bei Fall 2 stark ausgeprägt (s. Abb. 3). Die Nukleoli lagen zentral und erwiesen sich bei Fall 3 als sehr prominent (s. Abb. 4). Das Plasmalemm wies mikrovilliartige Fortsätze auf, die wiederum bei Fall 3 am stärksten ausgeprägt waren (s. Abb. 5). Die auffälligsten Befunde bot das Zytoplasma der meisten Tumorzellen in Gestalt zweier Organellen:

1.) Riesige multivesikuläre Körperchen:

Sie stellten sich als große membranbegrenzte Vakuolen mit kleinen Vesikeln dar. Alle Füllungsgrade von nahezu leer (s. Abb. 6 und 7) bis dicht gepackt (s. Abb. 6 und 8) waren vorhanden.

2.) Pleomorphe Granula:

Sie wiesen die unterschiedlichsten Formen auf, bestanden jedoch stets aus membranbegrenzten Vakuolen mit meist dichtgelagerten kleinen Vesikeln.

Handtaschen- (s. Abb. 9), Kopfhörer-, Sattel- und Siegelringartige Formen traten auf (s. Abb. 3 und 10).

In vielen Zellen lagen sowohl riesige multivesikuläre Körperchen, als auch pleomorphe Granula (s. Abb. 8).

Einige Unterschiede bestanden von Fall zu Fall:

Bei Fall 1 und 3 waren die multivesikulären Körperchen besonders groß und zahlreich, während pleomorphe Granula bei Fall 2 am häufigsten auftraten.

Die ultrastrukturelle Untersuchung von Lymphknotengewebe bei Fall 2 zeigte sehr ähnliche atypische Zellen mit den selben zytoplasmatischen Details.

d) Diskussion

In den vorliegenden Fällen traten zwei Arten von Organellen auf, die bereits in zwei anderen Artikeln veröffentlicht wurden (60, 188):

Riesige multivesikuläre Körperchen und pleomorphe Granula.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie eng miteinander verwandt sind: Sie treten beide innerhalb einer Zelle auf und sie enthalten beide kleine Vesikel. Die einzigen Unterschiede bestehen in der Form und Größe der Vakuolen, sowie im Füllungsgrad

mit kleinen Vesikeln (s. Abb. 3 und 6).

Deshalb erscheint es denkbar, daß pleomorphe Granula mehr oder minder eingedellte riesige (oder auch kleinere) multivesikuläre Körperchen darstellen.

Normale multivesikuläre Körperchen sind Derivate sekundärer Lysosomen und weisen einen hohen Gehalt an saurer Phosphatase auf (58). Sie treten in unterschiedlichen Mengen in zahlreichen Zellen auf wie etwa lymphoiden Blasten, Histiozyten u.a. (180). Ihr zahlreiches Auftreten und ihre beachtliche Größe sind jedoch ungewöhnlich.

Pleomorphe Granula wurden bisher in einigen Fällen von vermutlich benignen und malignen histiozytären Erkrankungen beschrieben (28, 41, 55, 60, 169, 188). Deshalb sprechen diese zytoplasmatischen Organellen in Verbindung mit mikrovillösen Fortsätzen stark für die histiozytäre Provenienz der Tumorzellen. Da diese Organellen jedoch keine typischen Phagosomen darstellen, sind die enzymzytochemischen Befunde mit schwachen bis nicht vorhandenen Reaktionen an saurer Phosphatase und α -Naphthylazetatesterase nicht als Gegenbeweis zu werten.

Es erscheint gerechtfertigt, alle diese Fälle als eine eigenständige Krankheitseinheit zu definieren: Das klinische Bild zeigt Ähnlichkeiten in Form disseminierter kutaner Tumoren unterschiedlicher Größe mit Tendenz zu Ulzerationen; zytologisch besteht das Infiltrat aus histiozytoiden Zellen mit den vorher beschriebenen zytoplasmatischen Granula; therapeutisch ist das gute Ansprechen auf Exzision, Röntgenbestrahlung und Chemotherapie hervorzuheben (55, 60, 169, 188).

Die Erkrankung scheint also einen günstigen Verlauf zu nehmen, von Caputo (28) wurde sogar eine Spontanregression verzeichnet. Jedoch ist auch eine Generalisierung mit infauster Prognose möglich: Exitus letalis in Verbindung mit dieser Erkran-

kung wurde in zwei Fällen beobachtet (Fall 1 dieser Arbeit/ von Forestier et al. berichteter Fall - persönliche Mitteilung). Der dritte Patient (Fall 2 dieser Arbeit) starb aus ungeklärten Gründen, doch wurde eine Metastasierung in die regionalen Lymphknoten ante mortem diagnostiziert. Im Gegensatz hierzu wurde eine lange Überlebenszeit selten unter Beweis gestellt: Caputo et al. (28) gaben eine Nachbeobachtungszeit von vier Jahren an, unser Fall 3 ist sieben Jahre nach Ausbruch der Erkrankung und drei Jahre nach dem letzten Rezidiv noch immer erscheinungsfrei.

Aus diesen Gründen scheint die Prognose der Erkrankung sehr zweifelhaft und eine intensive Behandlung gerechtfertigt, da ein gutes Ansprechen auf Therapiemaßnahmen wiederholt berichtet wurde.

Der Begriff "Primäre kutane atypische Histiozytose mit fakultativer Generalisierung" wurde gewählt, da die Erkrankung offensichtlich von der Haut ihren Ausgang nimmt und erst in späteren Stadien zu einer Disseminierung führt. Da keine Beziehung zu Histiozytosis X, maligner Histiozytose, malignem fibrösen Histiozytom oder anderen histiozytären Erkrankungen erkennbar waren, wurde eine atypische Histiozytose angenommen.

Die Differentialdiagnosen umfassen Morbus Crosti, histiozytäres Lymphom, kutane B-Zell-Lymphome, Pseudo-Lymphome, rhythmisch paradoxe Eruptionen und Mycosis fungoides d'embleé. Zu deren Abgrenzung ist das Elektronenmikroskop unentbehrlich, da bei diesen Fällen der diagnostische Wert der Lichtmikroskopie begrenzt ist.

Zusammenfassend ist diese Krankheitsentität charakterisiert durch:

- disseminierte dermale Tumoren unterschiedlicher Größe

(mit möglicher sekundärer Ulzeration), auf die Haut beschränkt (außer in finalen Stadien)

- ein unklares lichtmikroskopisches Bild aus mittelgroßen histiozytoiden Zellen, manchmal mit zytoplasmatischen Vakuolen und Granula
- den ultrastrukturellen Befund pleomorpher Granula und riesiger multivesikulärer Körperchen
- das gute Ansprechen auf Therapiemaßnahmen.

4.2.2 Juveniles Xanthogranulom

=====

a) Fallbeschreibung

Im Alter von 3 Monaten traten bei dem Patienten erstmalig mehrere Knötchen am Handrücken auf, die sich jedoch nach kurzer Zeit spontan zurückbildeten. Etwa 1 Monat später erschienen dann von neuem mehrere Knötchen an den Extremitäten, die sich in den folgenden Wochen über das gesamte Integument ausbreiteten. Bei der Inspektion sah man ein locker disseminiertes Exanthem aus erbsgroßen, z.T. sukkulenten oder glasierten Papeln von rötlichem bis hautfarbenem Kolorit. Einige der Papeln wiesen zentrale Nekrosen auf. Als Nebenfund sah man einen kinderhandtellergroßen Mongolenfleck in der Sakralgegend.

Die körperliche Untersuchung enthüllte keine Auffälligkeiten, sämtliche Laborwerte lagen im Normbereich. Ein Fieber ungeklärter Ursache ging dem zweiten Erscheinen der Effloreszenzen voraus.

In der Annahme eines malignen Prozesses wurde eine zytostatische Therapie mit Vincristin und Cyclophosphamid eingeleitet. Da weiterhin Schübe neuer Effloreszenzen unter gleichzeitiger Spontanregression auftraten, wurde die Therapie nach 7 Tagen abgebrochen.

b) Lichtmikroskopie

Unter einer mäßig atrophischen Epidermis erstreckte sich vom Korium bis in die Subkutis ein die Haut kalottenförmig vorwölbender Knoten. Er bestand aus dichtgelagerten polymorphen Zellen von meist histiozytoidem Aspekt. Die Kerne waren überwiegend blasig und besaßen eine unregelmäßige Chromatinverteilung. Eine Infiltration des Kollagens im Randbereich wurde

beobachtet, eine Erythrophagozytose war fraglich. Enzymzytochemisch zeichneten sich die infiltrierenden Zellen durch einen hohen Gehalt an unspezifischen Esterasen und saurer Phosphatase aus. Peroxidase, alkalische Phosphatase und Naphthol-AS-D-chlorazetatesterase waren nicht nachweisbar.

c) Elektronenmikroskopie

Die Kerne der meisten Infiltratzellen zeigten ein breites Spektrum an Größe und Gestalt. Von ovalen über nierenförmige bis zu multipel eingebuchteten Varianten waren alle Formen anzutreffen (a. Abb. 11 und 13). Gleich große Unterschiede bestanden im Heterochromatingehalt der Kerne. Die meisten stellten sich als heterochromatinarm dar, wobei lediglich ein dünnes, oft klumpiges Band entlang dem Nukleolemm vorhanden war. Dicke schollige Ablagerungen an der Kernmembran sowie im Nukleoplasma waren weniger häufig anzutreffen. Nur selten konnte ein Nukleolus entdeckt werden.

Im Gegensatz zur Polymorphie der Kerne zeigte das Zytoplasma fast aller Infiltratzellen eine übereinstimmende ultrastukturelle Ausstattung. Es enthielt unterschiedliche Mengen an rauhem endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Komplexen. Die Mitochondrien lagen meist, zu Aggregaten zusammengefaßt, in einem umschriebenen Bereich des Zytoplasmas. In großen Mengen waren lysosomale Strukturen vorhanden, die oft von der gewohnten rundlichen Form abwichen und eine unregelmäßige Gestalt annahmen (s. Abb. 12). Das größte Kontingent an zytoplasmatischen Organellen stellten kleine Vesikel dar, die oft in grossen Mengen vorlagen.

Zarte Filamentbündel traten nur selten auf, desgleichen phagozytierte Zellen, die meist schon eine beginnende Lyse zeigten. Nur vereinzelt zu beschreiben waren optisch leere Stäbchen,

wahrscheinlich ehemalige Cholesterinkristalle. Daneben wiesen mehrere Zellen polygonale Lipideinschlüsse mit unregelmäßigem Inhalt auf (s. Abb. 13). Einzelne verstreut liegende kommaförmige Körper waren Bestandteile der meisten Infiltratzellen, umhüllte Vesikel traten seltener auf. Auffallend waren lange, zum Teil gewundene Strukturen, die in ihrem Aufbau einer Einheitsmembran entsprachen. Nur ausnahmsweise kündigten Zentriolen eine bevorstehende Mitose an.

Das Plasmalemm der Zellen wies durchgehend eine sehr unruhige Kontur auf. Oft waren die villusartigen Fortsätze benachbarter Zellen derart miteinander verzahnt, daß ein Erkennen ihrer Grenzen nur schwer möglich war (s. Abb. 11). Lymphoide Elemente waren nur ausnahmsweise zu beobachten.

d) Diskussion

Der vorliegende Fall bereitete erhebliche diagnostische Schwierigkeiten. Der disseminierte Befall des Integumentes, die lichtmikroskopisch fragliche Erythrophagozytose sowie das plötzliche Auftreten von Fieber ließen das Vorliegen einer malignen Histiozytose annehmen. Da die Laboruntersuchungen normale Werte zeigten und eine Beobachtung des jungen Patienten keinen Hinweis auf systemische Beteiligung erbrachte, wurde später die Diagnose "Juveniles Xanthogranulom" gestellt. Diese soll nur mit Hilfe des Elektronenmikroskopes überprüft werden.

Das Infiltrat besteht fast ausschließlich aus histiozytären Zellen. Sie sind an ihrer unruhigen Zelloberfläche mit zahlreichen Ausstülpungen sowie an der großen Anzahl lysosomaler Strukturen zu erkennen. Eine Basallamina ist nicht vorhanden. In Gegenden mit dichtgepackten Histiozyten verzahnen sich die villösen Zytoplasmafortsätze ungewöhnlich stark (s. Abb. 11), ein Befund, der auch in anderen Fällen erhoben wurde (74). Auf dieses Phänomen sind die Anschnitte von intrazytoplasmatischen Membranteilen zurückzuführen, die als lange gewundene

Strukturen erscheinen. Die lichtmikroskopisch vermutete Erythrophagozytose erscheint im Elektronenmikroskop als Phagozytose von Zellen, deren Provinienz aufgrund der eingetretenen Lyse nicht ermittelt werden kann. Dies stellt jedoch kein Novum dar, da Phagozytose von Zellen - auch von Erythrozyten - als gelegentlicher Bestandteil eines juvenilen Xanthogranuloms auftritt (134). Daß hierdurch die Diagnose in Richtung auf maligne Histiozytose gelenkt werden kann, zeigt der vorliegende Fall.

Auch die Enzymzytochemie kann keine Hilfestellung leisten, zeigen doch in beiden Erkrankungen die Histiozyten ein identisches Muster. Erschwerend für die Diagnose kommt hinzu, daß die Infiltratzellen lichtmikroskopisch keine Vakuolisierung ihres Zytoplasmas aufweisen. Dies ist jedoch kaum zu erwarten, da die Biopsien aus früheren Läsionen entnommen wurden. In solch initialen Stadien ist nur eine geringe Lipidspeicherung vorhanden, sie steigt erst parallel mit dem Alter des Infiltrates an (67, 134, 232).

Eine Bestätigung liefert der ultrastrukturelle Befund, mit dem nur in einigen Histiozyten phagozytierte Lipide in Lysosomen nachgewiesen werden können. Eine Rarität sind kristallähnliche Strukturen im Zytoplasma, die wahrscheinlich aufgelösten Cholesterinkristallen entsprechen (74, 83). Auf das frühe Stadium der Läsionen weisen noch zusätzlich Befunde hin: weder im lichtmikroskopischen, noch im ultrastrukturellen Bild werden Riesenzellen oder eine deutliche Fibrose entdeckt, selbst Entzündungszellen sind nicht in nennenswertem Umfang vorhanden (63, 69, 232). Eine untypische Beteiligung des gesamten Integumentes, also auch der distalen Partien, muß noch erwähnt werden (74, 83).

Eine diagnostische Hilfe bietet in solch unklaren Fällen die Elektronenmikroskopie, die neben den schon erwähnten Charakteristika des juvenilen Xanthogranuloms zwei entscheidende Marker

entdecken kann: dense bodies mit unregelmäßiger und länglicher Gestalt in Verbindung mit kommaförmigen Körpern (29, 62, 63, 74). Beide Organellen sind in den Infiltratzellen vorhanden, wobei die kommaförmigen Körper jedoch nicht - wie häufig beobachtet - Nester bilden, sondern diffus im Zytoplasma verstreut sind. Eine enge Beziehung zu den Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums (29) kann dabei nicht festgestellt werden. Die von anderen Autoren in den Histiozyten entdeckten Myelinfiguren (49, 42) sind in dem vorliegenden Fall jedoch nicht aufgetreten.

In einigen Zellen des Infiltrates liegen umhüllte Vesikel mit der typisch granulären Oberfläche. Da diese Organellen Bestandteile aller Makrophagen sein können (112), muß ihre diagnostische Wertigkeit - vor allem der geringen Zahl wegen - angezweifelt werden (29).

Als markantere Zellbestandteile können die Myriaden von kleinsten Vesikeln bezeichnet werden, die im vorliegenden Präparat auftreten (s. Abb. 12) und auch bei anderen Fällen von juvenilem Xanthogranulom gefunden wurden (63, 74).

Wahrscheinlich besitzen sie in diesen Mengen, in Verbindung mit den anderen ultrastrukturellen Besonderheiten, Relevanz für die Diagnose dieser Histiozytose. Es ist dabei auch in dem vorliegenden Fall nicht möglich, den relativen Anteil von Pinozytose an der Entstehung der Vesikel anzugeben (74). Der Vorgang der Pinozytose via Zellmembran jedenfalls kann nur äußerst selten beobachtet werden, selbst in den Zellen, deren Zytoplasma überfüllt ist mit diesen Organellen.

Die deutliche ultrastrukturelle Kongruenz des vorliegenden Infiltrates mit anderen Fällen von juvenilen Xanthogranulom berechtigt, auch und vor allem mit Hilfe des Elektronenmikroskopes, diese Diagnose zu stellen. Daß auch der benigne klinische Verlauf und die Labordaten mit der Erkrankung gut vereinbar sind, kann als zusätzliches Kriterium gewertet werden. Es wird jedoch deutlich, daß im vorliegenden Fall Klinik, Histologie

und Enzymchemie nicht ausreichen, eine definitive nosologische Zuordnung vorzunehmen, zumal frühe und untypische Läsionen vorliegen. Hier kann und sollte das Elektronenmikroskop hinzugezogen werden, um nach diagnostisch relevanten Kriterien zu suchen. Die internistische Zytostatikabehandlung wäre dann als Diagnose ex juvantibus zu umgehen gewesen.

Eine Histiozytosis X muß man in vorliegenden Fall verneinen, da in keiner der Infiltratzellen Langerhansgranula entdeckt worden sind. Hinzu kommt das Fehlen von Knochenläsionen, Lungenbeteiligung und Diabetes insipidus, Befunde, die zusammen mit dem protrahierten Verlauf eine Histiozytosis X ausschließen können (49).

Ein interessanter Befund im vorliegenden Fall ist das Auftreten von Fieber zwischen dem ersten und zweiten Schub der Effloreszenzen. Hypothetisch konstruierbar ist eine Pyrogenfreisetzung durch die infiltrierenden Histiozyten, wobei jedoch die Ursache für deren Aggregation und Stimulierung weiter im Unklaren bleibt.

Schwierig ist die Abgrenzung des juvenilen Xanthogranuloms gegenüber der benignen Histiozytose des Kopfes, auch Histiozytose mit intrazytoplasmatischen wurmförmlichen Teilchen genannt (68). Die Läsionen beginnen ebenfalls im Säuglingsalter im Gesicht und breiten sich am gesamten Kopf und Hals aus, seltener wandern sie weiter distal. Das Infiltrat besteht histologisch aus einer Histiozytenaggregation, der sich später Riesenzellen hinzugesellen (69).

Einige Unterschiede gegenüber dem juvenilen Xanthogranulom findet erst das Elektronenmikroskop. Die Infiltratzellen enthalten größere Mengen an umhüllten Vesikeln und kommaförmigen Körpern, während die Lipidspeicherung des juvenilen Xanthogranuloms nicht vorhanden ist (29). Das frühe Stadium des vorliegenden Falles mit seiner geringen Lipidisation macht die Unterscheidung beider Erkrankungen diffizil. Die Lokalisation der Effloreszenzen sowie die ultrastrukturelle Organellenaus-

stattung der Histiozyten widersprechen aber einer benignen Histiozytose des Kopfes. Dennoch muß die Frage gestellt werden, ob es sinnvoll ist, ein neues Krankheitsbild abzugrenzen, das seine Berechtigung aus wenigen quantitativen Unterschieden im ultrastrukturellen Bereich bezieht. Weitere Veröffentlichungen werden die Eigenständigkeit zu beurteilen haben.

4.2.3 Progressive noduläre Histiozytome

=====

a) Fallbeschreibung

Bei der 71-jährigen Patientin erschienen etwa 1 Jahr vor ihrem Arztbesuch 2 kirschgroße rote Knoten am linken Arm. In den darauffolgenden Monaten kamen dann weitere Knoten - auch im Kopfbereich - zum Vorschein, die sich langsam vergrößerten. Eine Röntgenaufnahme des Schädels ergab eine Verschattung im Nasennebenhöhlenbereich. Bei der Erhebung des Lymphknotenstatus zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten.

An den Laborwerten waren auffällig eine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit auf 17/45, eine Verminderung der IgM-Fraktion der γ -Globuline, sowie eine Hyperlipoproteinämie:

Cholesterin 350 mg%

Triglyceride 940 mg%

Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels auf 7,6 mg% war ebenfalls zu konstatieren.

Die internistische Untersuchung erbrachte außer einer Hepatomegalie keine pathologischen Befunde, auch eine Myelotomie ergab keine Anhaltspunkte für eine systemische Erkrankung.

Bei der Überprüfung der Patientin 2 Jahre nach der Ersterhebung konnte man eine massive Aussaat von roten Knoten, vor allem im Gesicht und an den Armen erkennen.

b) Lichtmikroskopie

Das Korium war durchsetzt von einer großen Tumormasse. Darin fanden sich mehrere Bezirke aus lymphozytären Zellen mit kleinen chromatinreichen Kernen. Die überwiegende Zahl der Infiltratzellen jedoch zeigte größere, polymorphe, zum Teil multiple blasige Kerne mit meist schaumigem Zytoplasma. In diesen Zellen wurden dunkle granuläre Strukturen erkennbar. Dazwischen eingestreut lagen einige neutrophile und eosinophile Granulozyten sowie Plasmazellen. Eine starke Gefäßproliferation konnte festgestellt werden, Mitosen waren nicht zu entdecken. Im Extrazellulärraum fanden sich multiple Lipidtröpfchen.

Die Enzymfärbung ergab, daß sich der überwiegende Teil der Zellelemente wie Histiozyten verhielt, erkennbar an starken Aktivitäten von saurer Phosphatase und unspezifischen Esterasen.

c) Elektronenmikroskopie

Hier konnten die im Lichtmikroskop beschriebenen Schaumzellen als histiozytäre Elemente identifiziert werden (s. Abb. 14). Sie besaßen Kerne unterschiedlicher Größe und Gestalt mit einem feinen Band kondensierten Heterochromatins entlang dem Nukleolemm. Das Zytoplasma erwies sich als ausladend und meist elektronentransparent mit sehr zahlreichen villösen Plasmalemmfortsätzen.

Es enthielt 2 Arten von Einschlüssen unterschiedlicher Morphe. Zum einen erkannte man rundliche helle Vakuolen mit einem homogenen Inhalt, die häufig zu nestartigen Ansammlungen zusammengefaßt waren. Die zweite Art von Einschlüssen repräsentierten Strukturen von unregelmäßiger Gestalt und Größe. Sie bestanden aus flockig verteiltem Material unterschiedlicher Elektronendichte und waren diffus im Zytoplas-

ma verstreut. Bisweilen enthielten sie myelinartige Teilchen. An sonstigen für histiozytäre Zellen charakteristischen Organellen war das Zytoplasma weitgehend frei. Es konnten weder ein rauhes endoplasmatisches Retikulum, noch Lysosomen entdeckt werden, lediglich eine größere Anzahl von Mitochondrien war vorhanden.

Zwischen den großen histiozytären Infiltratzellen gelegen waren einige lymphoide Elemente mit kleinem, zum Teil eingebuchtetem Kern und wenig Zytoplasma.

Auffallend waren schließlich noch optisch leere, rundliche Räume im Extrazellulärraum zwischen den Infiltratzellen.

d) Diskussion

Das elektronenmikroskopische Äquivalent des im Lichtmikroskop erkennbaren schaumigen Zytoplasmas stellen die rundlichen Vakuolen mit homogenem Inhalt dar: Lipidtröpfchen.

Aufgrund ihrer hellen Farbe dürften Sie zum Großteil aus gesättigten Fettsäuren bestehen (s. 3.1.3). Der zweite Typ von Einschlüssen stellen gleichfalls Lipidsubstanzen dar, die jedoch in flockigem elektronendichtem Material eingebettet sind. Einige dieser vakuolären Strukturen beherbergen myelinartige Organellen, die auf die Genese der Einschlüsse hinweisen: phagozytierte Lipide, die ihrem Abbau in Lysosomen unterzogen werden (25).

Die im Lichtmikroskop beschriebenen Lipidtröpfchen im Extrazellulärraum sind auch im Elektronenmikroskop in großer Anzahl zu entdecken. Sie stellen sich als optisch leere, d. h. elektronentransparente Räume dar, die meist eine rundliche Gestalt aufweisen.

Unter Einbeziehung des klinischen Bildes mit sich vergrößernden roten Knoten kann die Diagnose progressive noduläre

Histiozytome gestellt werden. Das Krankheitsbild erfährt eine Awandlung durch die zum Zeitpunkt der Hautbiopsie bestehende Hyperlipidämie. Sie führt, neben der schon von Taunton et al. (206) beschriebenen Lipidspeicherung der Histiozyten sowie der ultrastrukturell erkennbaren vakuolisierten Lipidpartikel (25), zu einer Lipidüberlagerung des Interstitiums. Offenbar resultiert aus dem unphysiologischen Fettangebot an die phagozytierenden Histiozyten eine Verdrängung derer spezifischer Zellorganellen, so daß die von Burgdorf et al. (25) beschriebenen zahlreichen Lysosomen, endoplasmatische Zisternen und Golgi-Komplexe meist nicht angeschnitten sind. Hingegen weisen die Zellen auch in diesem Fall eine verschwommene und sehr verwobene Oberfläche auf, die zusammen mit den enzym-zytochemischen Ergebnissen die histiozytäre Natur der Infiltratzellen unter Beweis stellen.

Inwieweit eine Hyperlipidämie das histologische Bild der länger bestehenden Knoten verändert, kann nicht beantwortet werden, da aufgrund der wenigen bisher veröffentlichten Fälle noch keine Koinzidenz der Erkrankung mit Fettstoffwechselstörungen beobachtet werden konnte. Die frühen Stadien jedenfalls sind bis auf eine Akzentuierung der Lipidisation sehr ähnlich, was sich auch auf die im vorliegenden Fall beobachtete Dilatation der Koriumgefäße erstreckt. Gleiches gilt für die klinischen Daten, die außer einer Hepatomegalie keine systemische Beteiligung erkennen lassen.

4.2.4. Maligne Histiozytose - histiozytäres Lymphom

=====

a) Fallbeschreibung

Der 24-jährige Patient hatte über 2 Jahre hinweg das schubweise Auftreten von rot-blauen linsengroßen Knötchen am gesamten Integument bemerkt. Bei seiner Vorstellung erkannte man teils bräunliche, teils livide Infiltrate, in der Genito-cruralregion eine panzerartige infiltrierte Haut. In der Inguinalgegend waren mehrere verbackene Knoten von derber Konsistenz zu palpieren, aus denen sich Eiter entleerte. Das Skrotum war elephantiastisch aufgetrieben. Eine Hepatosplenomegalie ließ sich durch ein Szintigramm nachweisen, die Myelotomie ergab keinen Hinweis auf eine Systemerkrankung.

Bei der Überprüfung der Laborwerte stellte sich eine auf 90/130 erhöhte BKS heraus, jedoch ohne Paraproteinämie. Auch die Leukozyten waren mit 18.600 deutlich erhöht. Es fand sich außerdem eine Dysproteinämie mit einer Hypergammaglobulinämie von 33 %, die auf einer IgG-Erhöhung von 3220 mg% beruhte. Der Patient verstarb einige Monate nach seiner Erstvorstellung.

b) Lichtmikroskopie

Ein dichtes Infiltrat aus unterschiedlich großen Zellen mit starker Kernpolymorphie erstreckte sich über das gesamte Korium bis in die Subkutis. Zusätzlich vorhanden waren einige große Zellen mit chromatinarmen, zum Teil multiplen Kernen und sehr prominenten Nukleoli. Wenige Granulozyten vervollständigten das Bild. Deutliche, diffuse Reaktionen ergaben die Färbungen für unspezifische Esterasen und - weniger ausgeprägt - für saure Phosphatase.

c) Elektronenmikroskopie

Die lichtmikroskopisch bunte Zytologie ließ auch das Elektronenmikroskop erkennen. Die Infiltratzellen wiesen hierbei ein breites Spektrum ihrer Kerngröße auf, die mit einer gleich großen Polymorphie vergesellschaftet war. Sie umfaßte Kerne von ovoider bis zu bizarrer, zerklüfteter Form. Auch die Ausstattung der Zellen mit Heterochromatin war recht unterschiedlich: schmale kondensierte Bänder am Nukleolemm waren neben scholligen Chromatinhaufen zu beobachten. Die Nukleoli waren unterschiedlich kräftig ausgebildet. Die Zytoplasmagrenzen erschienen als sehr unregelmäßig, oft waren sie kaum zu erkennen. Im Zelleib lagen unterschiedliche Mengen an dense bodies, kurzen Schläuchen rauhen endoplasmatischen Retikulums sowie Mitochondrien und Vesikeln. Dabei stieg der Gehalt der Zellen an diesen Korpuskeln parallel mit dem Heterochromatinreichtum der Kerne an. Mehrere multivesikuläre Körperchen konnten in einzelnen Zellen identifiziert werden (s. Abb. 15). Als zusätzliche Komponenten des Infiltrates waren einige Granulozyten sowie nekrotische Zellen zu erkennen.

d) Diskussion

Das Elektronenmikroskop klärt die Zugehörigkeit der Infiltratzellen zur histiozytären Reihe. Dieser Befund erfährt enzymzytochemisch eine Bestätigung durch eine Reaktion an saurer Phosphatase und besonders unspezifischen Esterasen in der Mehrzahl der infiltrierenden Zellen. Der zytoplasmatische Differenzierungsgrad der histiozytären Elemente zeigt deutliche Unterschiede und läuft parallel zum Heterochromatingehalt der Kerne. Diese ultrastrukturelle Charakterisierung weist auf das Vorliegen einer malignen Histiozytose hin (96, 127). Jedoch bewegt sich die Kernpolymorphie im vorliegenden Fall in engen Grenzen, wobei besonders tief eingebuchtete oder hypersegmentierte Kerne nicht auftreten. Das Fehlen von vielkernigen

Riesenzellen ist gleichfalls festzustellen. Eine Phagozytose von Zellen ist kaum zu beobachten, Plasmazellen fehlen vollständig. Diese Befunde wiederum sprechen für das Vorliegen eines histiozytären Lymphoms (11, 168).

Selbst der klinische Verlauf kann hier keine Entscheidung herbeiführen. Handelt es sich um den typischen fulminanten Verlauf einer malignen Histiozytose mit systemischer Involvierung und einer ausnahmsweise auftretenden Leukozytose (96) oder um die schnell generalisierende Form eines histiozytären Lymphoms (213)? Das Elektronenmikroskop kann hier nur insoweit Hilfestellung leisten, als es die Infiltratzellen als histiozytäre Elemente identifiziert, die aufgrund ihrer atypischen Erscheinung als maligne bezeichnet werden müssen und so für den letalen Ausgang verantwortlich zeichnen. Weiterführende Marker sind deshalb unerlässlich.

Die Enzymbestimmungen der infiltrierenden Histiozyten im vorliegenden Fall ergibt eine Ausstattung mit saurer Phosphatase und unspezifischen Esterasen. Doch auch die Zytochemie kann keine Klarheit verschaffen. Die Enzymausstattung beider Erkrankungen erweist sich nämlich als identisch (24, 96, 213), so daß ihr keine abgrenzende Funktion zugesprochen werden kann.

Immunhistochemische Untersuchungen wurden im vorliegenden Fall nicht durchgeführt, hätten aber nicht in jedem Fall zu einer Entscheidung geführt. Während die Zellen bei histiozytärem Lymphom stets Fc- und C3-Rezeptoren tragen (213), sind diese bei maligner Histiozytose in Abhängigkeit von ihrer Differenzierung nicht konstant vorhanden (136, 168).

Eine Trennung beider Erkrankungen kann deshalb nur bei wenig differenzierten Zellen der malignen Histiozytose vorgenommen werden.

Aus den angeführten Gründen ist es nicht möglich, eine ein-

deutige Zuordnung zu einem der beiden Prozesse vorzunehmen. An der Malignität des Infiltrates kann kein Zweifel bestehen, wie der rasch letale Ausgang beweist. Auch das Elektronenmikroskop kann hier zu keiner Klärung führen. Es leistet jedoch 2 wichtige Beiträge in Richtung auf die Diagnose: zum einen wird die lichtmikroskopisch nicht eindeutige Zugehörigkeit des Infiltrates zum histiozytären Formenkreis sichergestellt, zum anderen kann eine Histiozytosis X durch Fehlen von Langerhansgranula verneint werden.

4.2.5 Metastasen eines unbekannten Primärtumors

=====

a) Fallbeschreibung

Die Hauterscheinungen begannen bei dem Patienten im Alter von 77 Jahren durch vornehmlichen Befall der Extremitäten mit markstückgroßen, plattenartig erhabenen, blau-roten derben Knoten, die zentrale Ulzerationen aufwiesen. Palmae, Plantae, Capillitium und Stamm waren weitgehend frei. In dieser Zeit war eine starke Gewichtsabnahme festzustellen. Die Palpation der Lymphknoten erbrachte keinen Hinweis auf einen Befall.

Mit Ausnahme einer auf 45/78 erhöhten BKS und einer Leukozytose von 15.000 lagen die Laborwerte im Normbereich. Auch die Überprüfung der Bence-Jones-Proteine sowie der antinukleären Faktoren ergab negative Befunde. Mit Hilfe eines Leberszintigrammes konnte man einen multiplen Parenchymdefekt nachweisen; ein Milzszintigramm, eine Thoraxröntgenaufnahme sowie eine Myelotomie waren unauffällig.

Der Tod trat etwa 1 Jahr später ein, eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

b) Lichtmikroskopie

Es fanden sich perivaskulär angeordnete, von subepidermal bis in die Subkutis sich erstreckende scharf begrenzte Infiltrate. Diese setzten sich überwiegend aus Entzündungszellen zusammen wie kleine und mittelgroße Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und Mastzellen. Auffallend waren zahlreiche blastenartige Elemente mit reichlichem Zytoplasma und großem hellem chromatinarmen Kern, der meist einen deutlichen Nukleolus enthielt. Zweikernige Zellen dieser Art kamen vereinzelt vor. Mehrere Mitosen waren zu entdecken.

c) Elektronenmikroskopie

Anhand der Zytoplasmaausstattung ließen sich 3 Zelltypen abgrenzen: Zellen mit geringen Mengen an rauhem endoplasmatischem Retikulum besaßen ein Zytoplasma mit unruhigen Zellgrenzen und einzelnen mikrovillösen Ausstülpungen (s. Abb. 16). Es enthielt unterschiedliche Mengen an kleinsten Vakuolen, die diffus im Zytoplasma verstreut lagen. Golgi-Komplexe waren meist vorhanden, desgleichen einige multivesikuläre Körperchen. Perinukleär waren zarte Bündel zytoplasmatischer Fibrillen lokalisiert, die häufig den Kern völlig umschieden. Einige Zentriolen und Lysosomen ergänzten die Organellenausstattung. Der auffallend große Kern wies eine unregelmäßige Gestalt mit vielen Einbuchtungen auf. Er besaß nur wenig Heterochromatin, das dem Nukleolemm angelagert war. Bisweilen erschien er zweigeteilt. Meistens erkannte man mehrere runde Sphäridien, in einzelnen Fällen auch kurze Kernprojektionen.

Zellen mit mehr rauhem endoplasmatischem Retikulum wiesen ebenfalls eine unruhige Zytoplasmaoberfläche mit pseudopodienartigen und mikrovillösen Fortsätzen auf. Sie enthielten

weniger vakuoläre Strukturen und Lysosomen sowie Golgi-Komplexe. In ihrem Gehalt an multivesikulären Körperchen und perinukleären Fibrillen zeigten sich jedoch keine größeren Unterschiede gegenüber der vorherigen Variante. Mißgestaltete Mitochondrien waren mehrfach zu entdecken. Die Kerne dieser Zellgattung waren ebenfalls sehr groß und von unregelmäßiger Gestalt, manchmal auch doppelt vorhanden (s. Abb. 17). Sie besaßen nur wenig Heterochromatin, das die Kernmembran durch Anlagerung verdickte. Sphäridien waren in der Mehrzahl vorhanden, häufig auch ein großer Nukleolus.

Eine dritte, weniger häufig beobachtete Zellart zeichnete sich durch ihre riesigen Mengen an rauhem endoplasmatischen Retikulum aus, das meist dilatierte Zisternen aufwies und das gesamte Zytoplasma ausfüllte. Vesikel, multivesikuläre Körperchen sowie Lysosomen waren in unterschiedlicher Zahl vorhanden. Das Zytoplasma zeigte mehrere Ausläufer mit einer unruhigen Oberfläche. Die Kerne unterschieden sich kaum von denen der anderen beiden Zellarten.

Die drei beschriebenen Zellvarianten stellten die Stadien eines kontinuierlichen Spektrums dar. So wurden auch Zellen mit intermediären Eigenschaften gefunden, die sowohl ein ausgedehntes rauhes endoplasmatisches Retikulum besaßen wie auch viele vesikuläre Teilchen und Golgi-Komplexe.

Umgeben wurden diese großen blastenähnlichen Elemente von den schon lichtmikroskopisch identifizierten Entzündungszellen.

d) Diskussion

Die im lichtmikroskopischen Bild sich als "Retikulumzellen" (Beschreibung des Pathologen) darstellenden blastenartigen

Zellen weisen ultrastrukturelle Eigenschaften auf, die ihre Einordnung in die histiozytäre Linie nahelegen: Eine unruhige Zelloberfläche mit pseudopodienartigen Ausstülpungen, größere Mengen an vesikulären Strukturen, multivesikuläre Körperchen sowie Lysosomen. Die unterschiedlichen Mengen an rauhem endoplasmatischem Retikulum bieten ein Differenzierungsmerkmal, das bis zu einem fibroblastenartigen Aussehen der Tumorzellen reichen kann. Diese mehr oder minder starke fibroblastische Ausprägung ist der histiozytären Natur quasi aufgepfropft. Dies findet seine Erklärung darin, daß Tumoren von Histiozyten ihre fibroblastische Potenz in unterschiedlichem Umfange ausbilden können (105).

Die Infiltrate dieses Patienten bestehen aus Zellen eines fibroblastoiden Tumors. Ungewöhnlich ist das plötzliche multiple Auftreten der Effloreszenzen, vermutlich unter Mitbeteiligung der Leber, wie das Szintigramm nahelegt. Es muß deshalb angenommen werden, daß der diffuse Befall des Integumentes Ausdruck einer Metastasierung ist. Das ultrastrukturelle Bild dieses Falles zeigt eine starke Übereinstimmung mit den von Merkow et al. (139) beschriebenen Hautmetastasen eines malignen fibrösen Histiozytoms. Da dessen Primärlokalisation häufig den Retroperitonealraum erfaßt (107), wird die erfolglose Suche nach einem metastasierenden Primärtumor verständlich. Geeignete Verfahren wären ein Computertomogramm oder Sonogramm zu Lebzeiten des Patienten oder eine Autopsie nach dessen Ableben gewesen - sie wurden jedoch nicht durchgeführt.

Somit kann der ultrastrukturelle Vergleich mit dem Fall von Merkow et al. nachträglich wichtige Kriterien liefern. Die von ihnen als helle Tumorzellen bezeichneten Elemente entsprechen den vorliegenden Zellen mit wenig endoplasmatischem Retikulum (s. Abb. 16). Unterschiede bestehen nur im Grad der Kernunregelmäßigkeit sowie der Menge vesikulärer Teilchen. Die dunklen Tumorzellen Merkows finden ihr Pendant in den Zellen

mit reichlich rauhem endoplasmatischen Retikulum (s. Abb. 17). Fibroblastenähnliche Elemente sind ebenfalls in beiden Fällen vorhanden, nicht jedoch typische Xanthomzellen. Die von Merkow häufig beobachteten Lysosomen der Infiltratzellen sind in dem vorliegenden Falle weniger zahlreich vorhanden.

Viele der beschriebenen Infiltratzellen weisen ein Spektrum verschiedener Zytoplasmaorganellen auf. Dazu zählen nicht-paralleles rauhes endoplasmatisches Retikulum, ein gut ausgebildeter Golgi-Apparat, Zentriolen sowie multivesikuläre Körperchen, ein Befund, der auch für die metastatischen Zellen Merkows charakteristisch ist. In beiden Fällen sind zudem mehrere Sphäridien im Nukleoloplasma, daneben Kernprojektionen ausfindig zu machen. Beide Erscheinungen sind zwar nicht allen malignen Zellen zueigen, sprechen aber für einen veränderten Kern in einer neoplastisch transformierten Zelle (142, 177). In die gleiche Richtung weist die Mißgestalt einiger Mitochondrien mit veränderten Cristae. Somit kann die ultrastrukturelle Charakterisierung der großen blastenartigen Zellen deren Malignität objektivieren.

Ob die große Zahl an Entzündungszellen als Abwehrversuch gegen die neoplastischen Zellen aufgefaßt werden muß, ist nicht zu entscheiden. Schon bei primären, nichtmetastatischen Infiltraten eines malignen fibrösen Histiozytoms ist eine entzündliche histologische Variante bekannt, wenn auch nur bei einer kleinen Zahl aller Fälle (107). Weswegen die Mehrzahl aller Fibroxanthosarkome keine entzündlichen Folgeerscheinungen hervorruft, ist nicht bekannt. Vielleicht sind nur in wenigen Fällen die histiozytären Infiltratzellen nach Annahme fibroblastischer Eigenschaften in der Lage, chemotaktische Substanzen zu sezernieren. Einen signifikanten Einfluß auf die Überlebensrate der Patienten scheinen diese Vorgänge jedoch nicht zu bewirken (107).

Ultrastrukturell sind folgende Weichteiltumoren abzugrenzen: Das Fibrosarkom zeigt ein Infiltrat aus uniformen Spindel-

zellen, wobei eine gewisse Anaplasie der Zellen vorhanden ist. Der ausgeprägte Pleomorphismus eines malignen fibrösen Histiozytoms wird jedoch nicht erreicht. Fibrogenese ist zudem ein konstantes Merkmal (107, 164, 201).

Ein Leiomyosarkom kann an den zahlreichen Filamenen erkannt werden; Querstreifung, dicke und dünne Filamente sowie Z-Banden sind den Rhabdomyosarkomen vorbehalten.

4.2.6 Atypisch verlaufende Mycosis fungoides

=====

a) Fallbeschreibung

Etwa 6 Jahre vor seiner Erstvorstellung bemerkte der 45-jährige Patient stark juckende rötliche Flecken, die sich rasch über das gesamte Integument ausbreiteten und keinerlei Tendenz zur Rückbildung erkennen ließen. Man sah bei der Inspektion scharf begrenzte, bräunlich-rote, schuppene Maculae von bis zu Handtellergröße. Befallen waren alle Körperregionen mit Ausnahme des Gesichtes, des Halses, der oberen Brustregion, sowie der Handrücken. Sämtliche Laborwerte waren unauffällig. Auch ein Leber- und Milzsintigramm sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax zeigten keine pathologischen Befunde. Antinukleäre Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden.

b) Lichtmikroskopie

Das dichte Infiltrat im oberen und mittleren Korium bestand aus kleinen Lymphozyten, denen zahlreiche mittelgroße Zellen beigemischt waren. Daneben konnte man mehrere große Blasten entdecken, die zum Teil mit Immunblasten Ähnlichkeit aufwiesen. Eine starke Kernpolymorphie sowie multiple Nukleolen

waren in mehreren Fällen zu beobachten. Vereinzelt waren Sézary-ähnliche Zellen im Infiltrat vorhanden. Ein Epidermotropismus der Infiltratzellen konnte an einigen Stellen konstatiert werden. Mitosen waren in großer Anzahl vertreten.

c) Elektronenmikroskopie

Im Infiltrat konnten 3 Zelltypen abgegrenzt werden. Lymphoide Zellen wurden repräsentiert von wenigen kleinen unauffälligen Lymphozyten sowie hauptsächlich von größeren Zellen, deren Kerne mehrere Einbuchtungen besaßen (s. Abb. 18). Das Heterochromatin war zu Ballen entlang dem Nukleolemm zusammengefaßt, einzelne Nukleoli traten auf. Im Zytoplasma fanden sich neben einigen Mitochondrien zahlreiche Polyribosomen sowie vereinzelte Golgi-Komplexe.

Weniger häufig war eine zweite Zellart zu entdecken, die großen Blasten glich mit chromatinarmen Zellkernen von ovaler Gestalt mit nur seichten Einbuchtungen (s. Abb. 19). Ihr Charakteristikum stellten große, meist multiple Nukleoli dar, welche auch auf ultrastruktureller Basis Immunoblasten ähnelten. Das Zytoplasma enthielt neben einigen Mitochondrien zahlreiche freie Ribosomen, jedoch nur vereinzelte Golgi-Apparate oder Zisternen rauhen endoplasmatischen Retikulums.

Die dritte, nur selten zu beobachtende Zellgattung stellten Sézary-ähnliche Elemente dar. Ihr Zytoplasma enthielt außer einigen Mitochondrien nur wenige Organellen.

d) Diskussion

Das klinische Bild dieses Falles mit großen rötlich-braunen Maculae, die sich über viele Jahre hinweg kaum veränderten,

lenkte die Diagnose in Richtung auf Mycosis fungoides. Eine Bestätigung mit Hilfe der Histologie konnte jedoch nicht erbracht werden, da die große Menge an blastenartigen Zellen eine MF mit protrahiertem Verlauf nicht erklären konnte. Aufgrund der ultrastrukturellen Morphologie war es möglich, die Zellen als immunoblastenartig zu bezeichnen (13). Daneben wurden vereinzelt Blasten beobachtet, deren ultrastruktureller Aspekt eine Klassifizierung nicht gestattete.

Die übrigen Zellen des Infiltrates rekrutierten sich aus kleinen Lymphozyten und größeren, heterochromatinärmeren lymphozytoiden Elementen. Sézary-Zellen waren nur vereinzelt zu entdecken. Diese Zellkomposition ist pathognomonisch für die nicht-tumorösen Läsionen einer Mycosis fungoides (181).

Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen dem protrahierten Verlauf und der großen Anzahl blastenartiger Zellen im Infiltrat. Denn mehr als 15 % dieser Elemente galten bisher als Signal dafür, daß eine Mycosis fungoides die Entwicklung zu einem hohen Malignitätsgrad eingeschlagen hatte (184).

Parallel dazu schwindet die Tendenz zur epidermalen Invasion, wie im vorliegenden Fall auch zu beobachten ist. Hinzu kommt, daß blastenartige Zellen in nennenswertem Ausmaß nur in tumorösen Läsionen von MF auftreten, ein Stadium, das der Patient noch nicht erreicht hatte.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung ist gegen Lymphome von hohem Malignitätsgrad zu treffen, deren Charakteristikum eine große Anzahl von blastischen Zellen darstellt. Der jahrelange Verlauf in Verbindung mit fehlender systemischer Beteiligung gibt Anlaß, diese Diagnose zu verneinen.

Das vorliegende Infiltrat muß als Ausdruck einer atypischen Mycosis fungoides aufgefaßt werden, die trotz des prognostisch ungünstigen Auftretens zahlreicher Blasten (noch) keine Progredienz erkennen läßt. Erst die weitere Beobachtung des Patienten wird zu klären haben, ob hier eine weitere Verlaufs-

variante einer MF vorliegt, welche bei der histologischen Befundung berücksichtigt werden muß.

4.2.7 Unbekannte Erkrankung mit interdigitierenden Retikulumzellen

=====

a) Fallbeschreibung

Bei dem 19-jährigen Patienten bestanden bei der Vorstellung seit etwa 5 Monaten am gesamten Körper ungleichmäßig gerötete Papeln ohne Pruritus von maximal 1 cm Größe. Die Effloreszenzen waren zum Teil zentral nekrotisch, verkrustet oder pustulös. Alle durchgeführten Laboruntersuchungen erbrachten im Normbereich liegende Werte.

Ein Oberbauchsonogramm ließ keine paraaortalen Lymphknoten sichtbar werden, die Milz stellte sich als normal groß dar. Im Verlauf der nächsten Monate traten neue Papeln auf, die keine Spontanregressionen erkennen ließen. Eine Behandlung mit Penicillin blieb ohne Erfolg.

b) Lichtmikroskopie

Im oberen und mittleren Korium lag ein dichtes zelluläres Infiltrat aus kleinen und mittelgroßen Lymphozyten. Zusätzlich erkannte man mehrere große Zellen mit sehr voluminösem Zytoplasma.

Vereinzelte waren Sézary-ähnliche Zellen vorhanden. Außerdem konnte ein deutlicher Epidermotropismus mit einzelnen Mikroabszessen aus histiozytären Zellen beobachtet werden.

c) Elektronenmikroskopie

Der größte Teil des Infiltrates bestand aus lymphoiden Zellen. Sie besaßen einen heterochromatinreichen Kern, sowie nur wenig Zytoplasma ohne größere Mengen an Organellen. Vereinzelt waren histiozytoide Zellen mit Phagolysosomen dem Infiltrat beigemischt, desgleichen lymphoblastoide Elemente. Auffallend waren, wie schon im lichtmikroskopischen Bild, zahlreiche größere Zellen mit heterochromatinarmen Kernen (s. Abb. 20). Sie wiesen eine unregelmäßige Gestalt mit zum Teil tiefen Einbuchtungen auf, einige von ihnen besaßen mehrfach segmentierte Kerne ähnlich Granulozyten, ohne deren zytoplasmatische Marker aufzuweisen. Ein kleiner, meist randständiger Nukleolus war gelegentlich angeschnitten. Das ausladende Zytoplasma zeigte mehrere kräftige Fortsätze, die sich mit denen anderer Zellen verzahnten. Im Zelleib erkannte man einige längliche Mitochondrien, einen Golgi-Apparat sowie mehrere dunkle Granula und vesikuläre Gebilde. Zahlreiche Polyribosomen lagen verstreut. Die meisten dieser Zellen enthielten Bündel feiner zytoplasmatischer Fibrillen sowie kurze Zisternen rauhen endoplasmatischen Retikulums.

d) Diskussion

Schwierig ist die nosologische Einordnung dieses Falles vor allem wegen der lichtmikroskopisch gut abgrenzbaren hellen Zellen mit stark zerklüftetem Zellkern. Dessen Form erinnert bisweilen an Sézary-Zellen, ohne jedoch deren Heterochromatinsgehalt zu erreichen. Im ultrastrukturellen Bereich weisen diese Zellen Gemeinsamkeiten mit interdigitierenden Retikulumzellen auf. Sie senden zahlreiche, recht plumpe Zytoplasmafortsätze aus, die sich in Form und Größe von den villösen Fortsätzen histiozytärer Zellen unterscheiden. Diese Zytoplasmaausstülpungen verflochten sich innig mit denen benachbarter

Zellen. Sie umkleiden gelegentlich kleine Lymphozyten (s. Abb. 21), die keine Anzeichen einer Pyknose erkennen lassen, d.h. es liegt keine Phagozytose vor, nur ein besonders inniger Kontakt (148). Das auffallend elektronentransparente Zytoplasma enthält nur wenige Organellen. In der Golgiregion aggregieren sich zahlreiche glatte und auch umhüllte Vesikel. Phagosomen werden nur ausnahmsweise entdeckt.

Die ultrastrukturellen Befunde zeigen, daß nicht alleine eine Ähnlichkeit der beschriebenen Zellen mit interdigitierenden Retikulumzellen vorhanden ist; vielmehr sind keine Marker zu entdecken, die eine Unterscheidung ermöglichen würden (102, 103, 147, 223). Die Abgrenzung gegenüber undeterminierten Zellen, den Verwandten der Langerhanszellen, wird durch eine ähnliche Morphologie beider Elemente erschwert (167, 193). Die dichte Lagerung der, ihr enger Kontakt mit Lymphozyten sowie der heterochromatinarme Kern lassen eine Trennung beider Zellen zu. Bei dem vorliegenden Patienten sind somit interdigitierende Retikulumzellen Bestandteile des kutanen Infiltrates. Damit ist aber zugleich impliziert, daß die umgebende Population von Lymphozyten sich aus T-Zellen rekrutiert, mit denen die interdigitierenden Retikulumzellen im Verlaufe einer immunologischen Reaktion Kontakt aufnehmen (214, 223). Die zugrundeliegende Erkrankung, welche diese Interaktion auslöst, ist jedoch nicht bekannt.

4.2.8 Rhythmisch paradoxe Eruptionen

=====

a) Fallbeschreibung

Der Patient bemerkte im Alter von 25 Jahren die Entwicklung eines druckschmerzhaften Knotens links glutäal, was eine chirurgische Entfernung unter der Diagnose "pleomorphes ma-

lignes fibröses Histiozytom" zur Folge hatte. Ein Monat später erschien von neuem ein Knoten am rechten Oberarm, der unter dem Verdacht einer malignen Histiozytose wiederum exziiert wurde. In den nächsten Monaten kam es dann zum Auftreten von mehreren stecknadelkpfgroßen, geröteten Infiltraten, die teilweise eine spontane Regression zeigten.

Eine Überprüfung der oberflächlichen Lymphknotenstationen erbrachte keine pathologischen Befunde. Gleichmaßen lagen sämtliche erhobenen Laborwerte im Normbereich. Weiterführende Untersuchungen (Abdominalsonogramm, Abdominal-CT, Leber- und Milzszintigramm, Röntgenaufnahmen von Schädel und Thorax sowie eine Myelotomie) ließen keine Hinweise auf eine systemische Ausbreitung erkennen.

b) Lichtmikroskopie

Es fand sich eine Tumormasse, welche von subepidermal bis in die Subkutis reichte. Das Infiltrat bestand aus lymphoiden Zellen wenig unterschiedlicher Größe, von denen mehrere unregelmäßige Kernkonturen mit zum Teil tiefen Einkerbungen aufwiesen. In wechselnden Mengen lagen größere Zellen mit hellen Kernen und oft prominentem Nukleolus verstreut. Auch die Kerne dieser Zellen ließen eine deutliche Polymorphie erkennen. Vereinzelt konnten mehrkernige Riesenzellen und Mitosen entdeckt werden.

c) Elektronenmikroskopie

Es ließen sich mehrere Zelltypen voneinander abgrenzen. Das größte Kontingent stellten lymphoide Elemente dar, die ein breites Spektrum an Größe aufwiesen. Die Kerne der kleineren Zellen erschienen als ovale Gebilde, während mit zunehmender

Größe der Zellen die Kernkontur Einbuchtungen ausbildete. Dem Nukleolemm lag ein unterschiedlich dickes Band an Heterochromatin an, ein Nukleolus war gelegentlich nachweisbar. Das Zytoplasma barg nur spärliche Mengen an Organellen. Erkennbar waren einige Mitochondrien, sowie Polyribosomen.

Die zweite Gruppe stellten große Zellen dar, die proportional vergrößerte Kerne von ovaler, nur leicht eingebuchteter Gestalt beherbergten (s. Abb. 22). Die Kerne präsentierten sich als sehr helle Gebilde aufgrund ihrer Armut an Heterochromatin, mehrkernige Zellen dieser Gattung waren vereinzelt vorhanden. Im Zytoplasma lagen unterschiedliche Mengen an rauhem endoplasmatischen Retikulum, mehrere Mitochondrien sowie Polyribosomen. Einzelne multivesikuläre Körperchen konnten nachgewiesen werden. Auffallend waren mehrere Bündel an zarten Filamenten, die das Zytoplasma durchzogen.

Das dritte Element innerhalb des Infiltrates repräsentierten Sézary-ähnliche Zellen (s. Abb. 23). Sie besaßen einen stark eingebuchteten Kern mit zumeist groben Schollen kondensierten Heterochromatins entlang der Kernmembran. Das Zytoplasma enthielt nur wenige Organellen, vor allem Mitochondrien und feine Ribosomen. Es wurde ebenfalls von mehreren Bündeln feiner Filamente durchzogen.

Als weitere Zellen waren zu erkennen mehrere Histiozyten un-auffälliger Morphologie sowie einzelne plasmazytoide Elemente.

d) Diskussion

Das Merkmal dieses Falles ist der gutartige klinische Verlauf, der im Gegensatz zu dem maligne erscheinenden histologischen Bild steht. Berücksichtigt man das schubweise Auftreten und Verschwinden der Effloreszenzen, wird die Diagnose in Richtung

auf lymphomatoide Papulose gelenkt. So zeigt der Patient viele Gemeinsamkeiten mit dem von Jimbow et al. (100) beschriebenen Fall. In beiden Fällen treten große hypochromatische Zellen auf, die von Jimbow als lymphoblastisch bezeichnet werden. Sie besitzen nur dünne Banden kondensierten Heterochromatins. Im Zytoplasma liegen einige multivesikuläre Körperchen, sowie zahlreiche Polyribosomen. Auffallend sind die in beiden Fällen auftretenden Bündel intrazytoplasmatischer Fibrillen. Die von Jimbow beschriebenen Granula mit elektronendichtem Kern konnten in dem vorliegenden Fall nicht beobachtet werden. Hingegen können die vom Autor als intermediäre Zellen bezeichneten Elemente auch bei unserem Patienten gefunden werden. Sie reihen sich in der Größe zwischen Lymphozyten und den beschriebenen lymphoblastischen Zellen ein. Auch der Heterochromatingehalt ergreift eine Mittelstellung zwischen beiden Zellarten.

Die in dem vorliegenden Fall häufig beobachteten Sézary-ähnlichen Zellen sind bei Jimbow kaum vorhanden, werden jedoch von anderen Autoren beschrieben (117, 131, 185). Dabei ist das Auftreten von Zellen mit zerebriformen Kernen nicht als spezifisch für das Sézary-Syndrom oder die Mycosis fungoides zu bezeichnen. Sie können gleichfalls bei benignen Hauterkrankungen in Erscheinung treten (53). Die öfters zu beobachtenden unauffälligen Histiozyten, plasmozytoiden Zellen sowie Lymphozyten können ebenfalls als Bestandteile eines Infiltrates bei lymphomatoider Papulose angesehen werden (117).

In welche Kategorie sind nun die großen atypischen Zellen bei lymphomatoider Papulose einzuordnen?

Lutzner et al. (129) kamen durch Untersuchungen der Membraneigenschaften zu dem Ergebnis, daß sie Abkömmlinge von T-Zellen darstellen. Zu einem analogen Schluß kamen Jimbow et al. (100), die eine Fluoreszenz dieser atypischen Zellen nur bei Inkubation mit Anti-T-Zell-Sera sahen. In eine andere Richtung gehen

die Resultate von Flynn et al. (54), die 2 Patienten mit rezidivierenden selbstheilenden Eruptionen untersuchten und dabei ebenfalls die Unvereinbarkeit des malignen histologischen Bildes mit dem gutartigen klinischen Verlauf bemerkten. Sie konnten im ultrastrukturellen Bereich atypische hypochromatische Zellen entdecken, ähnlich der Zellen bei lymphomatoider Papulose (100, 178) und des vorliegenden Falles. Flynn et al. (54) konnten mit Hilfe von Enzymfärbungen (saure Phosphatase, α -Naphthyl-azetatesterase), Phagozytose von Latexpartikeln und Rezeptorenanalyse die Zellen als Mitglieder der histiozytären Familie identifizieren. Zytogenetische Untersuchungen erwiesen die Tumorzellen als hypertetraploid, ein Befund, der auch bei Fällen von lymphomatoider Papulose erhoben werden konnte (224). Dennoch grenzen Flynn et al. ihre beiden Fälle unter dem Begriff "Regressing atypical histiocytosis" von lymphomatoider Papulose ab. Sie nennen als Abgrenzungsmerkmale ihrer Fälle die Größe der Tumoren, ultrastrukturelle und zelluläre Eigenschaften sowie Erythrophagozytose. Trotzdem glaube ich, daß alle bisher erwähnten Fälle - trotz ihrer Unterschiede - als Variante eines Krankheitsspektrum zu definieren sind. Der Ausdruck "Lymphomatoide Papulose" ist hierbei nur als Teil einer nosologischen Einheit aufzufassen, die ihre Berechtigung aus mehreren Übereinstimmungen bezieht. Das wichtigste verbindende Glied stellt die Diskrepanz zwischen dem harmlosen chronischen Verlauf und der maligne erscheinenden Histologie dar. Da diese Diskrepanz offensichtlich die wichtigste Verbindung von Krankheitsbildern ist, welche verschiedene klinische Erscheinungsformen und eine unterschiedliche Histologie aufweisen können, hat Macaulay (131) den Oberbegriff "Rhythmisch paradoxe Eruptionen" vorgeschlagen, nicht zuletzt, um den unterschiedlichen histologischen Befunden Rechnung zu tragen.

Als weitere Gemeinsamkeiten gelten das Fehlen von charakteristischen Labordaten und von systemischer Beteiligung. Gerade letztere Bedingung ist jedoch in einigen Fällen fraglich ge-

worden. So liegen Berichte vor, daß nach mehrjährigem Verlauf eine lymphomatoide Papulose schließlich in ein Malignom überging (43, 52).

Man muß hier die Überlegung anstellen, ob die Eigenschaft der rhythmisch paradoxen Eruptionen, unterschiedlichste histologische Bilder zu produzieren, nicht zugleich die Achillesferse ihrer Diagnostik darstellt. Ist es nicht möglich, daß sich unter den letal endenden Fällen von Anfang an Malignome verbargen, die nur einen untypisch protrahierten Verlauf zeigten, vielleicht aufgrund ungewöhnlich starker Abwehrkräfte, wie Macauley etwas vage spekuliert? Das würde bedeuten, daß die Diagnose "lymphomatoide Papulose" oder im weiteren Sinne "rhythmisch paradoxe Eruption" in besonderem Maße einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose entspricht, die in den meisten Fällen einen benignen Verlauf bedeutet, den Auftakt zu einem Malignom aber nicht ausschließen kann.

4.2.9 Entdifferenzierter Tumor

=====

a) Fallbeschreibung

Die 65-jährige Patientin hatte seit einigen Jahren eine zunehmende Schwellung am Oberarm mit starken Schmerzen bemerkt. Bei der Vorstellung zeigte sich in diesem Bereich ein 14 x 12 cm großer blauroter Tumor, der sich aus einzelnen tomatengroßen Erhebungen zusammensetzte und ulzerierte. Der Lymphknotenstatus erwies sich als normal.

Die erhobenen Laborwerte, u.a. BKS, Blutbild, Elektrophorese, Rheuma- und Luesserologie ergaben keine Auffälligkeiten. Eine Röntgenaufnahme des Thorax ließ ebenfalls keine pathologischen Befunde erkennen.

Ein knappes Jahr später verstarb die Patientin unter dem Bild einer diffusen Metastasierung.

b) Lichtmikroskopie

Unter Freilassung einer schmalen subepidermalen Zone erstreckte sich die Tumormasse über das gesamte Korium bis in die Subkutis. Das Infiltrat bestand überwiegend aus Zellen mit großen hellen Kernen, die nur wenige seichte Einbuchtungen erkennen ließ.

1 oder mehrere Nukleoli konnten in den meisten dieser Zellen gefunden werden. Sie wiesen ein nur gering entwickeltes Zytoplasma auf. Einige Zellen besaßen ein umfangreicheres Zytoplasma, in welchem sich mehrere dunkle Einschlüsse verschiedener Größe befanden. Wenige lymphoide Zellen vervollständigten das Bild.

Die enzymzytochemische Färbung ergab eine deutliche Reaktion für saure Phosphatase bei einigen verstreut liegenden Zellen des Infiltrates.

c) Elektronenmikroskopie

Die vorherrschenden Zellen des Infiltrates enthielten einen großen chromatinarmen Kern. Er besaß in einem Teil der Fälle eine glatte Kontur und zeigte eine runde bis längliche Form mit nur selten auftretenden Einbuchtungen. Der Rest der Kerne wies eine wellige Oberfläche auf, gleichfalls ohne stärkere Einbuchtungen (s. Abb. 24). Der Nukleolus dieser Zellen war meist größer und prominenter. Das Zytoplasma beider Zellarten war in nur geringer Menge vorhanden und relativ glatt begrenzt. Es wies keine Unterschiede in der Zusammensetzung auf. Sein Inhalt bestand aus zahlreichen, zum Teil großen Mitochondrien, die häufig in nestartiger Anordnung vorlagen.

Weiterhin fanden sich mehrere Polyribosomen, jedoch nur selten Zisternen rauhen endoplasmatischen Retikulums.

Des weiteren konnte man einige histiozytäre Zellen identifizieren. Sie besaßen einen ovalen chromatinarmen Kern mit nur

wenigen, seichten Einbuchtungen, sowie ein schmales Band kondensierten Heterochromatins am Nukleolemm (s. Abb. 25). Das Zytoplasma erschien voluminös und projizierte mehrere Fortsätze in die Umgebung. Es enthielt zahlreiche Lysosomen und Phagosomen, mehrere Mitochondrien, Golgi-Komplexe und Vesikel, sowie kurze Zisternen rauhen endoplasmatischen Retikulums. Lymphozyten in kleiner Zahl waren gleichfalls aufzufinden.

d) Diskussion

Im Elektronenmikroskop wird deutlich, daß nur eine Minderheit der Infiltratzellen von Histiozyten gestellt wird. Diese sind an ihren zahlreich vorhandenen charakteristischen Zellorganellen eindeutig zu identifizieren. Sie zeigen weder in Kerngröße und -form eine starke Varianz, noch ist der Heterochromatingehalt unterschiedlich. Es handelt sich also um physiologische Vertreter der mononukleären Phagozytenreihe. Sie sind unspezifische Bestandteile des Infiltrates, die sich durch einen hohen Gehalt an saurer Phosphatase zu erkennen geben.

Die Hauptkomponente des Infiltrates stellen Zellen dar, die nur wenige Charakteristika aufweisen. Sie enthalten einen chromatinarmen Kern mit prominentem Nukleolus, sowie spärlich Zytoplasma. Der letale Verlauf bei der Patientin kann keinen Zweifel aufkommen lassen, daß es sich hier um einen malignen Prozeß handelt. Ob dabei die verschiedenen Zellkerne - mit glatter und wellenförmiger Kontur - das Vorhandensein zweier differentier Zellpopulationen signalisieren, muß aufgrund der identischen Zytoplasmaausstattung bezweifelt werden. Im lichtmikroskopischen Bild ist dieser diskrete Unterschied nicht nachweisbar.

In die differentialdiagnostischen Erwägungen müssen Prozesse einbezogen werden, die einmal dem solitären Auftreten einer multinodulären Masse, aber auch dem klinischen Verlauf Rechnung tragen. Eine multinoduläre Masse ist charakteristisch für

Dermatofibrosarcoma protuberans. Es zeichnet sich in den allermeisten Fällen durch lokal begrenztes Wachstum ohne Metastasierung aus, obgleich ein letaler Ausgang selten möglich ist (26). Selbst eine Metastasierung ist histologisch nachgewiesen worden (3, 165), jedoch nicht unangezweifelt geblieben (26).

Das histologische Bild des vorliegenden Falles ist nicht typisch für die Erkrankung, eine histologische Diagnose aber ohnehin sehr schwierig (138). Das Elektronenmikroskop zeigt Zellen mit vielsegmentierten, tief eingeschnürten Kernen, die ein dickes Band an Heterochromatin besitzen. Filamente, hemidesmosomenartige Verbindungen und basallaminaähnliches Material sind vorhanden (86), in einigen Fällen konnten Melaningranula in den Tumorzellen gefunden werden (86, 195). Keines dieser Charakteristika wird bei dem vorliegenden Fall gefunden, so daß Dermatofibrosarcoma protuberans ausscheidet.

Weiterhin wäre an ein malignes fibröses Histiozytom zu denken, das gleichfalls zu einer knotigen Masse führen kann und gelegentlich sogar Schmerzen verursacht. Ultrastrukturell liegen in den Tumorzellen unterschiedliche Mengen an rauhem endoplasmatischem Retikulum, Bündel zarter zytoplasmatischer Filamente sowie lange Villi, die mit Nachbarzellen kommunizieren (104). Keine dieser Bedingungen wird von der Tumorzellen des vorliegenden Falles erfüllt, so daß auch ein malignes fibröses Histiozytom nicht vorliegen kann.

Die Elektronenmikroskopie gestattet schließlich noch, auch andere Malignome der Weichteile wie Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome oder Liposarkome durch Fehlen der sie charakterisierenden Zytoplasmabestandteile auszuschließen.

Somit können auf ultrastruktureller Basis unter Zuhilfenahme der Enzymchemie alle Neoplasien ausgeschlossen werden, die sich durch spezifische Kern- und Zytoplasmacharakteristika zu erkennen geben. Hierdurch ergibt sich die Diagnose eines kutanen entdifferenzierten Tumors mit sekundärer Generalisierung.

4.2.10 Sarkoide Arzneireaktion

=====

a) Fallbeschreibung

Im Alter von 70 Jahren trat bei der Patientin ein juckender Hautausschlag nach Einnahme des Antihypertensivums "Nortensin" auf. Nach Absetzen des Medikamentes erfolgte eine rasche Spontanheilung. Die Behandlung wurde dann mit "Modenol" weitergeführt, was einen erneuten Schub an Hauteffloreszenzen hervorrief. Die nochmalige Umstellung auf "Briserin" bewirkte eine Verschlechterung der Hauterscheinungen.

1 Jahr nach der Erstmanifestation ergab die Inspektion einen Befall des gesamten Integumentes. Die Effloreszenzen bestanden aus follikulär gebundenen, gruppierten Papeln von Linsengröße, die Glasspateluntersuchung zeigte ein lupoides Infiltrat.

Die überprüften Laborwerte lagen im Normbereich. Eine Leber- und Milzszintigraphie, Röntgenaufnahmen der Hände und des Thorax, sowie eine Leberblindpunktion ergaben keine pathologischen Befunde, der Tuberkulintest war negativ. Eine Parese des rechten N. Facialis konnte festgestellt werden.

Die Überprüfung der Patientin 5 Jahre nach ihrer erstmaligen Vorstellung ergab eine weitgehende Rückbildung der Effloreszenzen unter einer Cortisondauermedikation. Als Antihypertensivum diente bis zuletzt "Resaltex".

b) Lichtmikroskopie

Das Korium enthielt perivaskuläre und perifollikuläre zelluläre Infiltrate aus Lymphozyten, histiozytären Zellen sowie Riesenzellen vom Langhans- und Fremdkörpertyp. Eine Verkäsung war nicht vorhanden.

Eine deutliche diffuse Reaktion ergab sich beim Nachweis der sauren Phosphatase und der α -Naphthylazetatesterase.

c) Elektronenmikroskopie

Auf dieser Vergrößerungsstufe zeigten sich mehrere Elemente. Zum einen erkannte man Zellen mit einem sehr voluminösen Zytoplasma mit villöser Oberfläche (s. Abb. 26). Sie enthielten zahlreiche dense bodies, Mitochondrien und Stapel von Golgi-Zisternen, kleine Vesikel waren ebenfalls in großer Anzahl auszumachen. Kerne waren mehrfach vorhanden. Sie wiesen eine unregelmäßige Gestalt auf und besaßen nur geringe Mengen an Heterochromatin.

Die zweite Zellgattung enthielt einen ebenfalls unregelmäßigen Kern mit wenig Heterochromatin entlang dem Nukleolemm. Der Nukleolus erwies sich als prominent (s. Abb. 27). Das voluminöse Zytoplasma besaß eine unruhige Oberfläche und enthielt eine deutliche Anzahl an dense bodies unterschiedlicher Größe, sowie mehrere kleine Vesikel. Des weiteren waren einige Lymphozyten und Histiozyten zu finden.

d) Diskussion

Das Elektronenmikroskop bestätigte die schon lichtmikroskopisch gestellte Diagnose eines sarkoiden Granuloms. Es können dabei neben einzelnen Riesenzellen mehrere Epitheloidzellen identifiziert werden, die sich von Histiozyten vornehmlich durch kaum nachweisbares rauhes endoplasmatisches Retikulum abgrenzen lassen. Lymphozyten und Histiozyten vervollständigen das granulomatöse Infiltrat.

Ob bei dieser Patientin ein Morbus Boeck vorliegt, kann auch durch das Elektronenmikroskop nicht entschieden werden.

Bei Betrachtung der Anamnese liegt es nahe, ein Arzneiexanthem mit sarkoider Gewebsreaktion anzunehmen, da epitheloid-zellige Granulome eine unspezifische Reaktion des Gewebes auf verschiedene Stimuli darstellen (179). Der zeitliche Zusammenhang der Hauteffloreszenzen mit der Einnahme eines Antihypertensivums und Besserung der Erscheinungen nach dessen Absetzen sprechen sehr für eine Arzneireaktion. Auch das Wiederauftreten der Effloreszenzen nach Wechsel des Antihypertensivums und ihr Weiterbestehen nach erneuter zweimaliger Umstellung wird verständlich, wenn man die Zusammensetzung der 4 Präparate betrachtet: ihren gemeinsamen Inhaltsstoff stellt das Rauwolfiaalkaloid Reserpin dar. Auf das Vorliegen eines Morbus Boeck weisen nur 2 klinische Befunde hin: Die Parese des N. facialis und der negative Ausfall des Tuberkulintestes (150). Die meisten anderen Untersuchungen wie Leber- und Milzszintigraphie, Leberpunktion, Laborwerte, Röntgenaufnahmen der Hände und des Thorax ergeben keinen Hinweis auf Sarkoidose. Das Fehlen eines pathologischen Thoraxbefundes kann dabei das Vorliegen dieser Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit verneinen (81). Daß die Cortisondauermedikation auch eine unspezifische Arzneimittelreaktion supprimieren kann, liegt auf der Hand. Der Beweis muß durch einen Weglaßversuch erbracht werden, indem ein reserpinfreies Antihypertensivum zur Anwendung gelangt.

5. DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT DER ELEKTRONENMIKROSKOPIE

5.1 Differenzierung von Zellen

5.1.1 Die Bedeutung der histiozytären Zellmarker

=====

Anhand der Literatur und der Erfahrung mit den eigenen ungeklärten Fällen ist der Schluss zu ziehen, daß die Elektronenmikroskopie immer dann als weiterer Untersuchungsgang herangezogen werden muß, wenn mit lichtmikroskopischen Methoden Zellen nicht identifiziert werden können. Dabei kommt der Ultrastruktur eine besondere Bedeutung zu, wenn es darum geht, die histiozytäre Provinienz von Zellen nachzuweisen.

Der Grund hierfür ist, daß eine wesentlich größere Anzahl von Kriterien für eine histiozytäre Abstammung gesammelt werden kann, als dies mit dem Lichtmikroskop möglich ist.

Hierzu gehört einmal die Beschaffenheit des Plasmalemmas, die nur mit Dünnschnitttechnik zu erkennen ist: eine mikrovillöse Zelloberfläche ist selbst bei stärkster lichtmikroskopischer Vergrößerung nicht zu identifizieren. Die pseudopodienartigen Zytoplasmafortsätze müssen allerdings nicht derart intensiv ausgebildet sein wie in Abbildung 5, um eine Einreihung in die histiozytäre Familie zu gestatten.

Als weitere Kriterien sind die zytoplasmatischen Organellen zu erwähnen, deren Existenz erst mit Hilfe der Elektronenmikroskopie nachgewiesen wurde und die zugleich Indizien für die nosologische Einreihung eines Infiltrates liefern: das gehäufte Auftreten von zahlreichen kommaförmigen Körpern, "dense bodies" und anderer bei Punkt 3.1 dieser Arbeit erwähnten Organellen liefert - auch bei atypischen Zellen (s. 5.1.3) - Indizien für eine histiozytäre Differenzierung.

Diese Aussagekraft des Elektronenmikroskops erstreckt sich nicht auf lymphozytäre Elemente. Wohl ist eine erste Zuordnung unbekannter Zellen zur lymphatischen Reihe aufgrund der Kern- und Zytoplasmaausstattung meist möglich. Erst mit Hilfe enzymzytochemischer und vor allem immunzytologischer Methoden können stichhaltige Kriterien für lymphozytäre Abstammung aufgestellt werden und die Unterscheidung von T-, B- und markerlosen Zellen ist nur mit letztgenannter Methode zu treffen. Die Elektronenmikroskopie kann dabei herangezogen werden, um immunologische Reaktionen sicht- und bewertbar zu machen.

5.1.2 Die Beziehung der Elektronenmikroskopie zu Immunzytologie und Enzymzytochemie

=====

Die Elektronenmikroskopie ist also, wie schon erwähnt, eine für die Immunzytologie adjuvante Methode bei der Typisierung lymphozytärer Zellen. Umgekehrt ist es ebenfalls gebräuchlich, auf histiozytäre Zellen hinweisende ultrastrukturelle Befunde mit immunologischen Methoden zu untermauern (54, 214, 237). Dieser Weg wird umso eher einzuschlagen sein, je stärker unbekannte Zellen sich morphologisch entdifferenziert haben (s. 5.1.3).

Eine weitere Hilfe steht in Form der Enzymzytochemie zur Verfügung. Sie wird in der Regel vor oder parallel mit immunologischen Methoden eingesetzt, um histiozytäre Zellen und deren Verwandte zu identifizieren (s. 2.1). In einigen Fällen kann sie jedoch falsch negative Ergebnisse zeigen, obwohl ultrastrukturell histiozytäre Zellen identifiziert wurden. Hierfür sind zwei Gründe wesentlich:

- einmal können die Zellen so weit entdifferenziert sein, daß sie wohl noch morphologisch ihre Herkunft erkennen

lassen, ihre spezifische Enzymausstattung jedoch reduziert ist

- zum zweiten scheinen länger gelagerte Präparate auf die Färbung nicht mehr anzusprechen, wie bei 4.2.1 ersichtlich ist. Bei diesen 3 Fällen zeigten selbst diejenigen Bezirke keine Farbreaktion, in welchen als Folge von Ulzerationen zahlreiche morphologisch unauffällige Histiozyten und Granulozyten lagen, die quasi als Kontrollzellen für die enzymzytochemische Färbung herangezogen werden konnten.

5.1.3 Die ultrastrukturelle Erkennung atypischer mononukleärer Phagozyten

=====

Die Wertigkeit der Elektronenmikroskopie für die Erkennung histiozytärer Zellen steigt parallel mit dem Grad ihrer Entdifferenzierung an. Während physiologische Vertreter dieser Zellreihe mit dem Lichtmikroskop in der Regel identifiziert werden können, wird dies umso schwieriger, je stärker sich ihre Morphologie in Richtung Atypie verändert hat. Es kann dann versucht werden, noch ultrastrukturelle Hinweise auf mononukleäre Phagozyten zu entdecken (s. 4.2.4 und 4.2.5). Monozyten hingegen können schon mit ihren physiologischen Vertretern schwer von großen lymphoiden Blasten abgrenzbar sein, so daß sich bei ihnen der Einsatz der Elektronenmikroskopie erweitert.

Da die Elektronenmikroskopie auf sichtbare Zellbestandteile angewiesen ist, ist ihre Aussagekraft bei morphologisch undifferenzierten Zellen stark reduziert (s. 4.2.9). Zu deren Kategorisierung müssen dann die oben genannten Verfahren zusätzlich eingesetzt werden. Der ultrastrukturellen Untersuchung kommen in diesem Zusammenhang zwei Aufgaben zu:

Zum einen kann sie bei unklaren Fällen zur Feststellung dienen, daß keine Marker vorliegen, welche auf histiozytäre, fibroblastische, myogene, lipogene oder anderweitige Herkunft hinweisen (s. 2.1), wodurch weiterführende Analysen ihre Berechtigung erhalten.

Zum zweiten kann sie eingesetzt werden, um immunologische Reaktionen sicht- und bewertbar zu machen (s. 3.1.4).

5.1.4 Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie bei histiozytären Derivaten

=====

Die Erkennung und Charakterisierung von funktionellen und morphologischen Varianten der mononukleären Phagozyten haben durch das Elektronenmikroskop gleichermaßen entscheidende Impulse erfahren. Interdigitierende Retikulumzellen, die lichtmikroskopisch nur vermutet werden können, zeigen mit ultrastrukturellen Methoden deutlich mehr Eigenschaften für ihre Identifizierung. So wurde bei 4.2.7 wahrscheinlich gemacht, daß diese Zellen Bestandteile eines kutanen Infiltrates sind. Eine Unterscheidung von Langerhanszellen ist dabei relativ sicher möglich, nicht jedoch von undeterminierten Zellen. Zwar sprechen die Kernform und die zytoplasmatische Organellenausstattung sehr für interdigitierende Retikulumzellen, doch kann dies nur als Wahrscheinlichkeitsdiagnose gewertet werden, da die Langerhansgranula als Unterscheidungsmerkmal beiden Zellarten fehlen. Weitere Kriterien wären hierbei von immunologischen Untersuchungen zu erwarten. Wie schon angedeutet, erleichtert die Elektronenmikroskopie die Erkennung der Langerhanszellen durch den Nachweis von Langerhansgranula. Diese sind jedoch nicht auf jedem Schnitt durch die Zelle zu erkennen, so daß ihr Fehlen nur mit Einschränkung als diagnostisches Kriterium gewertet werden darf.

Noch größeren Wert besitzt die Elektronenmikroskopie für Myofibroblasten, die von ihren Verwandten, den Fibroblasten, nur auf dieser Vergrößerungsstufe abzugrenzen sind. Denn hier erst erkennt man die Typisierungskriterien wie basallaminähnlichen Zytoplasmaüberzug, Aktin-Myosin-Filamente oder Desmosomen. Einen vergleichbaren Stellenwert besitzt die Dünnschnitttechnik für die Identifizierung von dendritischen Retikulumzellen.

5.2. Diagnose von Hauttumoren

5.2.1 Die ultrastrukturelle Konstanz mononukleärer Phagozyten =====

Eine größere Bedeutung in der klinischen Diagnostik erlangt die Elektronenmikroskopie, wenn ein Infiltrat mit unbekannten Zellen nosologisch eingeordnet werden soll. Natürlich verläuft diese Einordnung auch über die Interpretation von morphologischen Zellcharakteristika. Es kommt jedoch hinzu, daß leicht veränderte bis atypische Zellen vorliegen können, die sich von ihren physiologischen Stammzellen in Morphologie und Zytoplasmaausstattung unterscheiden. Gerade diese Unterschiede aber zeigen bei den Erkrankungen histiozytärer und hierzu verwandter Zellreihen eine deutliche Konstanz, so daß sie als Zuordnungskriterium verwendet werden können. Erinnerung sei nur an die Vielzahl der ultrastrukturellen Marker, die in den letzten Jahren beschrieben wurden (s. 3.1) und die für einige Erkrankungen eine diagnostisch relevante Zusammensetzung zeigen. Beispiele hierfür sind die zahlreichen Myelinfiguren bei multizentrischer Retikulohistiozytose, das weite morphologische Spektrum der Langerhansgranula bei Histiozytosis X, die regelmäßig geschichteten Körper des generalisierten eruptiven Histiozytoms oder die unregelmäßigen dense bodies des juvenilen

Xanthogranuloms.

Da es jedoch in manchen Fällen zu ultrastrukturellen Überschneidungen kommt - wie etwa durch die beim generalisierten eruptiven Histiozytom und bei selbstheilender Retikuloehistiocytoze in größerer Anzahl auftretenden regelmäßig geschichteten Körper - ist es notwendig, die in Frage kommenden Erkrankungen anhand der klinischen Daten einzugrenzen. Hierzu wurden die wichtigsten Daten der Krankheitsbilder unter 3.2 zusammengestellt. Die Elektronenmikroskopie muß dabei Anhaltspunkte für die Einreihung der Infiltratzellen in diese Gruppe histiozytärer Erkrankungen liefern.

5.2.2 Der Einsatz der histiozytären Zellmarker in der klinischen Diagnostik

=====

Interessant erscheint die Möglichkeit, metastatische Infiltrate ohne Nachweis eines Primärtumors zu identifizieren. Wie unter 4.2.5 zu entnehmen ist, können bei histologisch nicht klassifizierbaren Zellen mit dem Elektronenmikroskop noch Marker entdeckt werden, die eine Klassifizierung gestatten. Es wird hier sogar möglich, auf die Art des Primärtumors Rückschlüsse zu ziehen. Dies ist jedoch nur so lange durchführbar, wie die metastasierenden Zellen noch Differenzierungsmerkmale erkennen lassen.

Noch nicht ihre volle Merkmalausprägung können die Zellen bei initialen Fällen eines juvenilen Xanthogranuloms (s. 4.2.2) erreichen. Aus diesem Grunde konnte die Diagnose mittels Lichtmikroskopie nicht gestellt werden. Das Elektronenmikroskop kann in solch frühen Läsionen bereits genügend Marker für die nosologische Einordnung entdecken. Daß von dieser Möglichkeit Gebrauch im Verlauf der Diagnostik gemacht werden muß, zeigt der zytostatische Therapieversuch in diesem Fall.

Schließlich seien noch 3 Fälle erwähnt (s. 4.2.1), bei welchen im ultrastrukturellen Bereich komplexe zytoplasmatische Granula und Vakuolen beschrieben werden können. Die Befunde erlauben, die lichtmikroskopisch ebenfalls sichtbaren zytoplasmatischen Vakuolen und Granula als Ausdruck atypischer histiozytärer Zellen zu interpretieren. Dies wird es vielleicht ermöglichen, künftige ähnliche Befunde schon auf der Stufe der histologischen Begutachtung einordnen zu können. Zudem kann das Elektronenmikroskop Indizien dafür liefern, daß große multivesikuläre Körperchen und pleomorphe Granula eine Entität mit fließenden Übergängen repräsentieren. Unter diesem Aspekt lassen auch die lichtmikroskopisch erkennbaren Zelleinschlüsse in den infiltrierenden Zellen diese als Ausdruck einer Krankheitsentität verstehen.

In welchem Maße sich der Anwendungsbereich des Elektronenmikroskopes auch auf lymphoide Zellen auswirken kann, demonstrieren die Fälle 4.2.6 und 4.2.8. Bei ihnen können die großen Blasten im lichtmikroskopischen Bild als nicht-histiozytäre Zellen charakterisiert werden, welche Infiltratkomponenten einer Mycosis fungoides bzw. einer rhythmisch paradoxen Eruption darstellen.

5.2.3 Die klinische Bedeutung der Elektronenmikroskopie =====

Der Elektronenmikroskopie kann eine wichtige Funktion zugeschrieben werden, wenn es darum geht, Zellarten zu unterscheiden und zu charakterisieren. Dies dürfte vornehmlich wissenschaftlichen Zwecken dienlich sein, wo es neben Enzymchemie und Immunzytologie eine breite Anwendung erfahren sollte. Für klinische Belange müssen wegen des methodischen Aufwandes Einschränkungen vorgenommen werden. Die ultrastrukturelle Untersuchung ist auf jene Fälle einzugrenzen, die anhand der

klinischen Daten und/oder des histologischen Bildes nicht einzuordnen sind. Daß die Elektronenmikroskopie ganz besonders für die Diagnostik histiozytärer Erkrankungen geeignet ist, wurde schon erläutert. Diese stellen denn auch ein nicht unerhebliches Kontingent an ungeklärten Fällen, was wohl auf die weite Palette ihrer Manifestationsmöglichkeiten zurückzuführen ist. Erfahrungsgemäß nehmen jedoch diese ungeklärten Fälle nur einen geringen Teil aller klinischen Diagnosen ein, so daß es nicht Übertrieben ist, für sie eine ultrastrukturelle Bearbeitung zu fordern.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, Tumorfälle mit dem Verdacht auf "Retikuloze" aus dem Krankengut der Dermatologischen Universitätsklinik München elektronenmikroskopisch zu untersuchen. Der Schwerpunkt lag dabei auf histiozytären Erkrankungen.

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine Zusammenstellung histiozytärer und verwandter Zellarten erarbeitet, die eine Übersicht über deren Merkmale beinhaltet.

Weiterhin folgte eine Auflistung von histiozytären Erkrankungen, welche die folgenden Punkte berücksichtigte: Klinisches Bild - Verlauf - Lichtmikroskopie - Enzymzytochemie - Elektronenmikroskopie. Zum Verständnis des letzten Punktes wurde eine Liste der ultrastrukturellen Marker bei Histiozytosen erstellt.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der elektronenmikroskopischen Diagnostik ungeklärter Hautinfiltrate bei 12 Patienten. In einigen Fällen dienten enzymzytochemische Ergebnisse als Unterstützung. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

- 3 Fälle wurden anhand ultrastruktureller und klinischer Gemeinsamkeiten unter der Entität "Primäre kutane atypische Histiozytose mit fakultativer Generalisierung" subsummiert. Vereinzelt finden sich ähnliche Fälle in der Weltliteratur (insgesamt 6 Fälle).
- Ein Fall konnte als frühe Läsion eines juvenilen Xanthogranuloms erkannt werden.
- Ein Fall erwies sich als Metastasierung eines unbekannten Primärtumors, der als malignes fibröses Histiozytom identifiziert wurde.

- Bei einem Fall konnten zahlreiche Zellen gefunden werden, die morphologisch interdigitierenden Retikulumzellen entsprechen. Klinisches Bild und Verlauf bei diesem Patienten ließen sich nicht einer bekannten Krankheitsentität zuordnen.
- Ein Fall wurde auf die Differentialdiagnose maligne Histiozytose - histiozytäres Lymphom eingegrenzt.
- Bei einem Fall wurde ein sarkoides Granulom bei Arzneimittelreaktionen diagnostiziert.
- Ein Fall ließ sich den rhythmisch paradoxen Eruptionen zuordnen.
- In einem Fall konnte eine atypische Mycosis fungoides diagnostiziert werden.
- In einem Fall konnten xanthomatisierte Läsionen eines progressiven nodulären Histiozytoms beschrieben werden.
- Ein Fall konnte nur als entdifferenzierter Tumor klassifiziert werden.

Anhand der Literaturübersicht und der eigenen Fälle wurde deutlich, daß der Elektronenmikroskopie ein hoher Stellenwert bei der Erkennung von Zellarten zukommt. Im Bereich der klinischen Diagnostik sollte es immer dann eingesetzt werden, wenn die Lichtmikroskopie in Verbindung mit den klinischen Daten keine Einordnung zuläßt. Das Elektronenmikroskop besitzt dabei besondere Bedeutung bei der Erkennung histiozytärer Erkrankungen, da diese ultrastrukturell meist zahlreiche Identifikationsmerkmale aufweisen. Als zusätzliche diagnostische Mittel stehen die Enzymzytochemie und Immunzytologie zur Verfügung. Klinische und lichtmikroskopische Daten hingegen sind stets Voraussetzungen einer ultrastrukturellen Untersuchung.

Die Aussagekraft der Elektronenmikroskopie vermindert sich, wenn

- lymphozytäre Zellen zu identifizieren sind
- eine morphologische Entdifferenzierung von Zellen vorliegt
- die ultrastrukturellen Marker verschiedener Zellen Überlappungen zeigen
- elektronenmikroskopische Überschneidungen verschiedener Krankheitsbilder gegeben sind.

Durch ihren größeren methodischen Aufwand kann die Elektronenmikroskopie nicht als eine die Histologie ersetzende Methode betrachtet werden.

Unter Punkt 9 wurde eine tabellarische Übersicht histiozytärer Hauterkrankungen erstellt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aalto M, Potila M, Kulonen E (1976):
The effect of silica-treated macrophages on the
synthesis of collagen and other proteins in vitro.
Exp Cell Res 97:193-202
2. Adams DO (1974):
The structure of mononuclear phagocytes differating
in vivo. I. Sequential fine and histologic studies of
bacillus Calmette Guerin (BCG).
Am J Pathol 76:17-48
3. Adams JT, Saltzstein SL (1963):
Metastasizing dermatofibroma protuberans:
report of two cases.
Am Surgeon 29:878-886
4. Arnold ML, Wirth H, Anton-Lamprecht J, Petzold D (1982):
Generalisierte eruptive Histiocytoe.
Hautarzt 33:428-437
5. Atkins E, Bodel P, Francis L (1967):
Release of an endogenous pyrogen in vitro from
rabbit mononuclear cells.
J Exp Med 126:357-383
6. Bahmer F, Liebe D, Anton-Lamprecht J (1980):
Unusual type of multicentric reticulohistiocytosis.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:153-154
7. Basset F, Breton-Garius J, Grandsaigne M et al. (1980):
Peroxidatic activity of human alveolar macrophages
and of histiocytosis X cells.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:137-142

8. Bazex A, Dupré A, Christol-Jalby B (1970):
Xanthomatosis et dysglobulinémies.
Bull Soc Fr Dermatol Syphil 77:607-620
9. Belaich S (1980):
Multicentric reticulohistiocytosis.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:77-82
10. Bernasconi C, Serri F (1980):
Skin manifestations of monocytic and
myelomonocytic leukemias.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:91-100
11. Bernengo MG (1980):
Histiocytic medullary reticulosis.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:83-90
12. Bessis M (1973):
Living blood cells and their ultrastructure.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
13. Biberfeld P (1971):
Morphogenesis in blood lymphocytes stimulated with PHA.
Acta Pathol Microbiol Scand (A) Suppl 223:1-66
14. Block LH, Luthy R, Siegenthaler W (1980):
Oxidativer Metabolismus von Phagozyten:
Physikochemische Grundlagen und klinische Relevanz.
Klin Wschr 58:1271-1281
15. Bloom BR, David R (1976):
In vitro methods in cell-mediated and tumor immunity.
Acad Press, London-New York-San Francisco

16. Bodel P (1974):
Studies on the mechanism of endogenous
pyrogen production.
J Exp Med 140:954-965
17. Bonvalet D, Civatte J (1980):
Histiocytosis histopathology.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:51-58
18. Breathnach AS (1977):
Variations in ultrastructural appearance of
Langerhans cells of normal human epidermis.
Br J Dermatol 97, Suppl 15:14
19. Breathnach AS (1977):
Electron micrographs from a collection.
Clin Exp Dermatol 2:1-16
20. Browett PJ, Simpson LO, Blennerhasset JB (1979):
Experimental granulomatous inflammation. The ultra-
structure of the granuloma induced by injection of
tubercle bacilli into Freud adjuvant-sensitized
guinea-pigs.
J Pathol 129:191-201
21. Büchner StA, Ruffli Th (1980):
Histiozytose mit Hautmanifestationen.
Dtsch med Wschr 105:373-377
22. Bureau Y, Barriere H, Litoux P (1960):
Retikulohistiozytose oder multinoduläre
riesenzellige Histiozytose.
Hautarzt 17:42-44

23. Burg G, Schmoeckel Ch, Braun-Falco O, Wolff HH (1978):
Monocytic leukemia.
Arch Dermatol 114:418-420

24. Burg G (1980):
Enzyme cytochemistry of histiocytes.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:21-30

25. Burgdorf WHC, Kusch SL, Nix TE, Pitha J (1981):
Progressive nodular histiocytoma.
Arch Dermatol 117:644-649

26. Burkhardt BR, Soule EH, Winkelmann RK, Ivins JC (1966):
Dermatofibrosarcoma protuberans.
Am J Surg 111:638-644

27. Calvieri S, Carlesimo OA, Chimenti S (1980):
On the finding of myelin figures in Langerhans cells.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:169-170

28. Caputo R, Crosti C, Cainelli T (1977):
A unique cytoplasmic structure in papular histiocytoma.
J Invest Dermatol 68:98-104

29. Caputo R, Gianotti F (1980):
Cytoplasmic markers and ultrastructural features in
histiocytic proliferations of the skin.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:107-120

30. Caputo R, Alessi E, Allegra F (1981):
Generalized eruptive histiocytoma.
Arch Dermatol 117:216-221

31. Caputo R, Alessi E, Berti E (1981):
Collagen phagocytosis in multicentric reticulohistiocytosis.
J Invest Dermatol 76:342-346

32. Carbone A, Micheau C, Caillaud JM, Carlu C (1981):
A cytochemical and immunohistochemical approach to
malignant histiocytosis.
Cancer 47:2862-2871

33. Carr J (1973):
The macrophage - a review of ultrastructure
and functions.
Academic Press, London-New York-San Francisco

34. Carrington SG, Winkelmann RK (1972):
Electron microscopy of histiocytic diseases
of the skin.
Acta Dermatovener (Stockholm) 52:161-178

35. Cawley JC, Hayhoe FGJ (1973):
Ultrastructure of haemic cells.
WB Saunders Company

36. Chambers TJ (1978):
Multinucleate giant cells.
J Path 126:125-148

37. Chen LL, Adams JC, Steinman RM (1978):
Anatomy of germinal centers in mouse spleen with
special reference to "follicular dendritic cells".
J Cell Biol 77:148-164

38. Claudy AL, Schmitt D (1980):
The monocyte-macrophage system in man.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:43-49

39. Cochrane CG, Revak SD, Wuepper KD, Johnston A,
Morrison DC, Ulevitch R (1974):
Activation of Hageman factor and the kinin forming,
intrinsic clotting, and fibrinolytic systems.
Adv Biosc 12:237-250

40. Davies Ph, Bonney RJ, Humes JL, Kuehl FA (1980):
The role of macrophage secretory products in
chronic inflammatory processes.
J Invest Dermatol 74:292-296

41. Degos R, Civatte J, Bonvalet D, Boulvin F (1975):
Réticulo-histiocytome giganto-cellulaire.
Ann Dermatol Syphiligr 102:385-388

42. Dinarello CA, Goldin NP, Wolff SM (1974):
Demonstration and characterization of two distinct
human leukocytic pyrogens.
J Exp Med 139:1369-1381

43. Dupont A (1973):
Transformation maligne très tardive d'une réticulose
papuleuse a évolution prolongée (lymphomatoid papulosis).
Ann Dermatol Syphiligr 100:141-146

44. Ebner H, Gerhart W (1971):
Zur Ultrastruktur der multizentrischen
Retikulohistiozytose.
Arch Derm Forsch 240:259-270

45. Eder M, Gedigk P (1977):
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der
pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

46. Einstein LP, Schneeberger EE, Colten HR (1976):
Synthesis of the second component of complement
by long-term primary cultures of human monocytes.
J Exp Med 143:114-120

47. Elema JD, Poppema S (1978):
Infantile histiocytosis X
(Letterer-Siwe disease).
Cancer 42:555-565

48. Elleder M, Povysil C, Rozkovecová J, Cihula J (1977):
-D-Mannosidase activity in histiocytosis X.
Virch Arch B-Cell Path 26:139-145

49. Esterly NB, Sahihi T, Medenica M (1972):
Juvenile xanthogranuloma. An atypical case with
study of ultrastructure.
Arch Dermatol 105:99-102

50. Fanta D, Gebhart W (1972):
Multinoduläre, speichernde, teils riesenzellige
Retikuloendotheliose (sog. normolipämische Xanthomatose).
Hautarzt 23:44

51. Fawcett DW (1973):
Atlas zur Elektronenmikroskopie der Zelle.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien

52. Fine RM, Meltzer HD, Rudner EJ (1974):
Lymphomatoid papulosis eventuating in mycosis fungoides.
South Med J 67:1492-1497

53. Flaxman BA, Zelazny G, Van-Scott EJ (1971):
Nonspecificity of characteristic cells in
mycosis fungoides.
Arch Dermatol 104:141-147

54. Flynn KJ, Dehner LP, Gajl-Peczalska KJ,
Dahl MV, Ramsay N, Wang N (1982):
Regressing atypical histiocytosis.
Cancer 49:959-970

55. Forestier JY, Schmitt D, Thivolet J (1980):
Malignant and isolated cutaneous tumor of pure
histiocytic origin (cutaneous histiocytosarcoma).
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:143-146

56. Fretzin DF, Helwig EB (1973):
Atypical fibroxanthoma of the skin.
A clinicopathologic study of 140 cases.
Cancer 31:1541-1552

57. Friend DS, Farquhar MG (1967):
Functions of coated vesicles during protein
absorption in rat vas deferens.
J Cell Biol 35:357-376

58. Friend DS (1969):
Cytochemical staining of multivesicular
body and Golgi vesicles.
J Cell Biol 41:269-279

59. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H (1975):
Angio-immunoblastic lymphadenopathy.
Am J Med 59:803-818

60. Furukawa F, Taniguchi S, Oguchi M,
Komura J, Takiuchi H, Shirakawa S (1980):
True histiocytic lymphoma.
Arch Dermatol 116:915-918

61. Gallin JI, Durocher JR, Kaplan AR (1975):
Interaction of leukocyte chemotactic factors
with the cell surface.
J Clin Invest 55:967-974

62. Garcovich A, Bossi G, Ruatti P, Cavalieri R (1972):
Aspetti ultrastrutturali dello xantogranuloma giovanile.
Chron Derm 3:5

63. Garcovich A, Celleno L (1980):
Juvenile xanthogranuloma.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:129

64. Gebhart W, Knobler R, Niebauer G (1980):
Langerhans cells in histiocytosis X.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:121-128

65. Gery J, Waksman BH (1972):
Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens.
J Exp Med 136:143-155

66. Gianotti F, Caputo R (1969):
Skin ultrastructure in Hand-Schüller-Christian disease.
Arch Dermatol 100:342-349

67. Gianotti F, Zina G (1971):
Xanthogranulomatoses juveniles.
XIII. Congr. Assoc. Dermatologistes et Siphiligraphes
de Langue Francaise, Turin 1969.
Masson et Cie Ed.

68. Gianotti F, Caputo R (1972):
Unknown histiocytosis with intracytoplasmatic
worm-like particles in 2 children.
Dermatol Proc XIV. Intern Congr
Excerpta Medica, Amsterdam

69. Gianotti F (1980):
Cutaneous proliferative histiocytoses in children.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:59-66

70. Golde DW, Cline MJ (1974):
Regulation of granulopoiesis.
N Engl J Med 291:1388-1395

71. Goldyne ME, Stobo JD (1979):
Synthesis of prostaglandins E₂ and E₁ by
subpopulations of human peripheral blood monocytes.
Prostaglandins 18:687-694

72. Goldyne ME, Stobo JD (1980):
Prostaglandin E₂ is a modulator of macrophage-
T-lymphocyte interactions.
J Invest Dermatol 74:297-300

73. Goltz RW, Laymon CW (1954):
Multicentric reticulohistiocytosis of the skin
and synovia (reticulohistiocytoma or ganglioneuroma).
Arch Derm Syph 69:717-731

74. Gonzales-Crussi F, Campbell RJ (1970):
Juvenile xanthogranuloma: ultrastructural study.
Arch Path 89:65-72

75. Goodwin JS, Bankhurst AD, Messner RP (1977):
Suppression of human T-cell mitogenesis by
prostaglandin-producing suppressor cell.
J Exp Med 146:1719-1734

76. Goos M, Kaiserling E, Lennert K (1976):
Mycosis fungoides: model for T-lymphocyte
homing to the skin?
Brit J Dermatol 94:221-222

77. Gordon D, Bray MA, Morley J (1976):
Control of lymphokine secretion by prostaglandins.
Nature 262:401-402

78. Gordon S, Todd J, Cohn ZA (1974):
In vitro synthesis and secretion of lysozyme
by mononuclear phagocytes.
J Exp Med 139:1228-1248
79. Goth J (1968):
Das Verhalten von Histiozyten und Mastzellen bei
der Naphthol-AS-D-chlorazetat-Esterase-Reaktion.
Beitr Path Anat 136:443-453
80. Groopman JE, Golde DW (1981):
The histiocytic disorders: a pathophysiologic analysis.
Ann Int Med 94:95-107
81. Gross R, Schölmerich P (1977):
Lehrbuch der inneren Medizin.
F K Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
82. Gross R, Schölmerich P (1982):
Lehrbuch der inneren Medizin.
F K Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
83. Guinsepain MT, Puissant A (1980):
Juvenile xanthogranuloma.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:101-105
84. Hanna MG Jr, Szakal AK,
Nettersheim P, Walburg HE (1969):
The relation of antigen localization and virus
localization to the development and growth of lymphoid
germinal centers. In: Lymphatic tissue and germinal
centers in immune response.
Adv Exp Med Biol 5:149-165

85. Hashimoto K, Pritzker MS (1973):
Electron microscopy study of reticulohistiocytoma.
Arch Dermatol 107:263-270
86. Hashimoto K, Brownstein MH, Jakobiec FA (1974).
Dermatofibrosarcoma protuberans.
Arch Dermatol 110:874-885
87. Hashimoto K, Griffin D, Kohsbaki M (1982):
Self-healing reticulohistiocytosis.
Cancer 49:331-337
88. Haustein UF, Thormann T, Klug H, Friedrich C (1973):
Histologische und elektronenmikroskopische Befunde
bei Histiocytosis gigantocellularis (multizentrischer
Retikulohistiozytose).
Dermatologica 146:177-192
89. Heusermann U, Stutte HJ, Müller-Hermelink HK (1974):
Interdigitating cells in the white pulp of the
human spleen.
Cell Tiss Res 153:415-417
90. Hirsch JG, Fedorko ME (1970):
Morphology of mouse mononuclear phagocytes.
In: van Furth R (ed.): Mononuclear phagocytes.
F A Davies Company, Philadelphia
91. Ho FCS, Todd D (1978):
Malignant histiocytosis: report of five
Chinese patients.
Cancer 42:2450-2460
92. Hoffmann-Fezer G, Götze D, Rott H, Thierfelder S (1978):
Immunohistochemical localization of xenogeneic antibodies
against Ia lymphocytes on B-cells and reticular cells.
Immunogen 6:367-377

93. Hruban Z, Slesers A, Hopkins E (1977):
Druginduced and naturally occurring myeloid bodies.
Lab Invest 27:62-70

94. Huber C, Wigzell H (1975):
A simple rosette assay for demonstrations of complement
receptor sites using complement coated zymosan beads.
Eur J Immunol 5:432-435

95. Huhn D, Burg G, Mempel W (1973):
Spezifische Hautveränderungen bei Morbus Hodgkin.
Dtsch med Wschr 98:2472-2496

96. Huhn D, Meister P, Thiel E, Bartl R, Theml H (1978):
Maligne Histiozytose.
Dtsch med Wschr 103:55-61

97. Ikazewa Z, Nakajima H (1976):
A study of multicentric reticulohistiocytosis
(lipoid dermatoarthritis).
J Dermatol 3:289-302

98. Iwasaki H, Kikushi M, Mori R, Miyazono J,
Enjoyi M, Shinohara N, Matsuzaki A (1980):
Infantile digital fibromatosis.
Cancer 46:2238-2247

99. James WD, Odom RB, Katzenstein ALA (1981):
Cutaneous manifestations of lymphomatoid granulomatosis.
Arch Dermatol 117:196-202

100. Jimbow K, Kato M, Sugiyama S (1978):
Immunohistochemical and electron microscopic
characterization of lymphomatoid papulosis.
J Dermatol 5:113-125

101. Jones-Williams W, James EMV,
Erasmus DA, Davies T (1970):
The fine structure of sarcoid and
tuberculous granulomas.
Postgrad Med J 46:496-500

102. Kaiserling E, Lennert K (1974):
Die interdigitierende Retikulumzelle
im menschlichen Lymphknoten.
Virchows Arch B Cell Pathol 16:51-61

103. Kaiserling E, Stein H, Müller-Hermelink HK (1974):
Interdigitating reticulum cells in the human thymus.
Cell Tiss Res 155:47-55

104. Katenkamp D, Stiller D (1975):
Cellular composition of the so-called
dermatofibroma (histiocytoma) cutis.
Virch Arch Pathol Anat Histol 367:325-336

105. Kauffman SL, Stout AP (1961):
Histiocytic tumors (fibrous xanthoma and
histiocytoma) in children.
Cancer 14:469-482

106. Kay S, Fu YS, Minars N, Brady JW (1974):
Lymphomatoid granulomatosis of the skin: light
microscopic and ultrastructural studies.
Cancer 34:1675-1682

107. Kearny MM, Soule EH, Irvins JC (1980):
Malignant fibrous histiocytoma.
Cancer 45:167-178

108. Keller R (1977):
Immunologie und Immunpathologie.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart

109. Kerl H, Hödl St (1980):
Cutaneous manifestations of malignant histiocytosis.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:155-157
110. Klug H (1980):
Ultrastructural differences of interdigitating
cells in human lymph nodes.
Virchows Arch B Cell Path 34:291-298
111. Kossard S, Winkelmann RK (1980):
Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia.
J Am Acad Dermatol 3:257-270
112. Lagunoff D, Curran DE (1972):
Role of bristle-coated membrane in the uptake
of ferritin by rat macrophages.
Exp Cell Res 75:337
113. Lai RFM, Fat A, van Furth R (1975):
In vitro synthesis of some complement components
(C1q, C3 and C4) by lymphoid tissues and circulating
leucocytes in man.
Immunol 28:359-368
114. Lampert F, Lennert K (1976):
Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy.
Cancer 37:783-789
115. Langer KH, Thoenes W (1981):
Characterization of cells involved in the
formation of granuloma.
Virchows Arch Cell Pathol 36:177-194

116. Laugier P, Hunziker N, Laut J,
Orusco M, Osmos L (1975):
Reticulohistiocytose d'evolution benigne
(type Hashimoto-Pritzker) etude en microscope
electronique.
Ann Dermatol Syphiligr (Paris) 102:21-31
117. Laurent R, Agache P (1974):
Lymphomatoid papulosis.
Arch Derm Forsch 251:1-9
118. Leder LD (1966):
Fermenthistochemische Untersuchungen zur
Herkunft des Blutmonozyten.
Klin Wschr 44:25-32
119. Leder LD (1978):
On the terms "reticulosis" and "reticulum cell sarcoma"
with regard to the modern concept of the monocyte-
macrophage system.
Klin Wschr 56:1091-1096
120. Lee SC, Roth LM, Brashear R (1976):
Lymphomatoid granulomatosis.
Cancer 38:846-853
121. Leibovich SJ, Russel R (1975):
The role of macrophage in wound repair.
Am J Pathol 78:71-100
122. Leijh PCP, an den Barselaar MT, van Zwet TL,
Doha MR, van Furth R (1979):
Requirement of extracellular complement and
immunoglobulin for intracellular killing of
microorganisms by human monocytes.
J Clin Invest 63:772-784

123. Lever WF (1967):
Histopathology of the skin.
J B Lippincott Company
124. Lever W (1975):
Histopathology of the skin.
J B Lippincott Company
125. Lichtenstein L (1953):
Histiocytosis X: integration of eosinophilic
granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and
Hand-Schüller-Christian disease as related
manifestation of single nosologic entity.
Arch Pathol 56:84-102
126. Liebow AA, Carrington CRB, Friedmann PJ (1972):
Lymphomatoid granulomatosis.
Hum Pathol 3:457-458
127. Lombardi L, Carbone A, Pilotti S, Rilke F (1978):
Malignant histiocytosis: a histiologic and ultra-
structural study of lymph nodes in 6 cases.
Histopathology 2:315-328
128. Luft JH (1961):
In: J Biophys
Biochem Cytol 9:409-414
129. Lutzner MN, Edelson R, Schein P, Green J,
Kirkpatrick C (1975):
Cutaneous T-cell lymphomas. The Sézary syndrome,
mycosis fungoides and related disorders.
Ann Int Med 83:534-552
130. Lynch PJ, Winkelmann RK (1966):
Generalized plane xanthoma and systemic disease.
Arch Dermatol 93:639-646

131. Macaulay WL (1978):
Lymphomatoid papulosis.
Int J Dermatol 17:204-212

132. MacDonald DM, Sarkany J (1967):
Lymphomatoid granulomatosis.
Clin Exp Dermatol 1:163-173

133. Maciejewski W, Bandmann HJ (1979):
Lymphomatoide Papulose.
Z Hautkr 54:973-977

134. Malbos S, Guilhou JJ, Meynadier J et al. (1979):
Le xanthogranulome de l'adulte. Etude anatomo-
clinique d'un cas.
Dermatologica 158:334-342

135. Mariano M, Spector WG (1974):
The formation and properties of macrophage
polykaryons (inflammatory giant cells).
J Pathol 113:1-19

136. Marshal ME, Farmer ER, Tramp DL (1981):
Cutaneous involvement in malignant histiocytosis.
Arch Dermatol 117:278-281

137. Matloff RB, Neimann RS (1978):
Angioimmunoblastic lymphadenopathy.
Arch Dermatol 114:92-94

138. McGregor JK (1961):
Role of surgery in the management of
dermatofibrosarcoma protuberans.
Ann Surg 154:255

139. Merkow LP, Frich JC, Slifkin M,
Kyreages CG, Pardo M (1971):
Ultrastructure of a fibroxanthosarcoma
(malignant fibroxanthoma).
Cancer 28:372-383
140. Metcalf D (1977):
Hematopoietic colonies. In vitro cloning of
normal and leukemic cells.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
141. Metchnikoff E (1981):
Lectures on the comparative pathology of
inflammation, Repr. 1968.
Dove Publications, New York
142. Miller JM, Miller LD, Gillette KG, Olson C (1969):
Incidence of lymphocytic nuclear projections in
bovine lymphosarcoma.
J Nat Cancer Inst 43:719-727
143. Miller ME, Baker L (1972):
Leukocyte functions in juvenile diabetes
mellitus. Humoral and cellular aspects.
J Pediatr 81:980-982
144. Miller ME (1975):
The pathology of chemotaxis and random mobility.
Semin Hematol 12:59-82
145. Minars N, Kay S (1975):
Lymphomatoid granulomatosis of the skin.
Arch Dermatol 111:493-496

146. Moschella SL (1970):
Plane xanthomatosis associated with myelomatosis.
Arch Dermatol 101:683-687
147. Müller-Hermelink HK, Kaiserling E (1975):
Seminar für elektronenmikroskopisch-
histochemische Techniken.
Verh Dtsch Ges Path 59:522-527
148. Müller-Hermelink HK, Kaiserling E (1980):
Different reticulum cells of the lymph node:
microecological concept of lymphoid tissue
organization.
Martinus Nijhoff Publishers:
Malignant lymphoproliferative disorders 57-70
149. Myrvik Q, Leake SA, Oshima S (1962):
A study of macrophages and epitheloid-like cells
from granulomatous (BCG-induced) lungs of rabbits.
Immunol 89:745-751
150. Nasemann Th, Sauerbrey W (1981):
Lehrbuch der Hautkrankheiten und
venerischen Infektionen.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
151. Nezelof C, Diebold N, Rousseau-Merck MF (1977):
Ig surface receptors and erythrophagocytic activity
of histiocytosis X cells in vitro.
J Pathol 122:105-113
152. Nezelof C, Frileux-Herbert F, Cronier-Sachot J (1979):
Disseminated histiocytosis X. Analysis of prognostic
factors based on a retrospective study of 50 cases.
Cancer 44:1824-1838

153. Nossal GJV, Ada GL, Austin CM, Rye J (1965):
Antigens in immunity. VII. Localization of
 ^{125}J -labelled antigens in the secondary response.
Immunology 9:349-357
154. Nossal GJV, Abbot A, Mitchell J, Lummus Z (1968):
Antigens in immunity. XV. Ultrastructural features
of antigen capture in primary and secondary lymphoid
follicles.
J Exp Med 127:277-289
155. O'Brien JE, Stout AP (1964):
Malignant fibrous xanthomas.
Cancer 17:1445-1455
156. Orfanos CE, Lämmer D (1980):
Retikulohistiozytäre Tumoren der Haut.
Neuere Konzepte.
Hautarzt 31:297-307
157. Ortonne JP, Schmitt D, Souteyrand P, Thivolet J (1980):
Angioimmunoblastic lymphadenopathy.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:159-162
158. Page RC (1978):
The macrophage as a secretory cell.
Int Rev Cytol 52:119-157
159. Parker F, Odland GF (1969):
Electron microscopic similarities between experimental
xanthomas and human eruptive xanthomas.
J Invest Dermatol 52:136-147
160. Parker JW, Metcalf D (1974):
Production of colony-stimulating factor in mitogen-
stimulated lymphocyte cultures.
J Immunol 112:502-510

161. Pearse AGE (1980):
Histochemistry - theoretical and
applied Churchill Livingstone.
Edinburgh-London-New York
162. Plaut M (1979):
The role of cyclic AMP in modulating
cytotoxic T-lymphocytes.
J Immunol 123:692-701
163. Poppema S, van Voorst Vader P,
Rozeboom-Uiterwijk T, Dijkstra J (1983):
Lymphomatoid papulosis.
Cancer 52:1178-1182
164. Pritchard DJ, Soule EH, Taylor WF, Ivins JC (1974):
Fibrosarcoma: a clinicopathologic and statistical
study of 199 tumors of the soft tissues of the
extremities and trunk.
Cancer 33:888-897
165. Przybora LA, Wojnerowicz C (1959):
Malignancy of dermatofibrosarcoma protuberans and
report of 2 cases with lymph gland metastases.
Oncologia 12:236
166. Ralph P, Nakoinz J, Diamond B, Yelton D (1980):
All classes of murine IgG antibody mediate macrophage
phagocytosis and lysis of erythrocytes.
J Immun 5:1885-1888
167. Rausch E, Kaiserling E, Goos M (1977):
Langerhans cells and interdigitating reticulum cells
in the thymus-dependent region in human dermatopathic
lymphadenitis.
Virchows Arch B Cell Pathol 25:327-343

168. Robinowitz BN, Noguchi S, Bergfeld WF (1977):
Tumor cell characterization of histiocytic
medullary reticulosis.
Arch Dermatol 113:927-929
169. Rodriguez HA, Saúl A, de Bello LG,
Tay J, Peyro E (1974):
Nodular cutaneous reactive histiocytosis caused
by an unidentified microorganism: report of a case.
Int J Dermatol 13:248-260
170. Roos B, Odartschenko N, Hess M,
Stoner RD, Cottier H (1965):
Zur Zellkinetik der Retikulumzellen lymphatischer
Organe. Autoradiographische Untersuchungen mit
Hilfe von Thymidin 3H.
X^e Congrès de la Société Européenne d'Hämatologie,
Strasbourg
171. Rosai J, Dorfmann RF (1972):
Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy:
a pseudolymphomatous benign disorder.
Cancer 30:1174-1188
172. Rosen T (1978):
Dystrophic xanthomatosis in mycosis fungoides.
Arch Dermatol 114:102-103
173. Rosenthal AS, Shevach EM (1973):
The function of macrophages in antigen recognition
by guinea pig T-lymphocytes. I. Requirements for
histocompatible macrophages and lymphocytes.
J Exp Med 138:1194-1212

174. Rosshoff W, Kratka J, Orfanos CE (1978):
Multinoduläre Retikulothiozytose des Erwachsenen.
Hautarzt 29:578-582
175. Rowden C, Phillips TM, Lewis M (1979):
Ia antigens on indeterminate cells of the epidermis.
Immunoelectronmicroscopic studies of surface antigens.
Brit J Dermatol 100:531-542
176. Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G, Irlé C,
Montandon C, Statkov PR, Majno G (1974):
Myofibroblasts in human granulation tissue.
Hum Pathol 5:55-67
177. Salazar H, Totter RS (1970):
Leiomyoblastoma of the stomach.
An ultrastructural study.
Cancer 25:176-185
178. Sandbank M, Feuerman EJ (1972):
Lymphomatoid papulosis.
Acta Dermatovener (Stockholm) 52:337-345
179. Sandritter W, Thomas C (1977):
Histopathologie.
F K Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
180. Schjeide OA, I-San-Lin R, Munn RJ (1966):
Isolation, composition and synthesis of
multivesicular bodies.
J Cell Biol 31:100A
181. Schmoekel Ch, Burg G, Braun-Falco O (1979):
Quantitative analysis of lymphoid cells in mycosis
fungoides, Sézary's syndrome and parapsoriasis en plaques.
Arch Dermatol Res 264:17-28

182. Schmoeckel Ch (1980):
Subtle clues to diagnosis of skin diseases by
electron microscopy.
Am J Dermatopathol 2:153-156
183. Schmoeckel Ch, Braun-Falco O, Burg G (1980):
Das atypische Fibroxanthom.
Hautarzt 31:213-215
184. Schmoeckel Ch, Burg G, Braun-Falco O,
Klingmüller G (1981):
Mycosis fungoide a forte malignité avec
transformation cytologique.
Ann Dermatol Venereol (Paris) 108:231-241
185. Schneiderman P, Edelson R, Lutzner M,
Guillino M, Green J (1975):
Lymphomatoid papulosis: immunologic and
ultrastructural studies.
J Invest Dermatol 64:209-210
186. Schnyder J, Baggiolini M (1978):
Secretion of lysosomal enzymes by stimulated
and nonstimulated macrophages.
J Exp Med 148:435-450
187. Scott RB, Robb-Smith ATH (1939):
Histiocytic medullary reticulosis.
Lancet 237:194-198
188. Seifert HW, Klingmüller G, Tschubel K (1978):
Malignes Histiozytom mit multivesikulärer
Vakuolisierung.
Arch Derm Res 261:163-173

189. Shaw MT, Nordquist RE (1975):
Pure monocytic or histiomonocytic leukemia:
a revised concept.
Cancer 35:208-214
190. Shelley WB, Juhlin L (1978):
The Langerhans cell - its origin,
nature and function.
Acta Derm Venereol Suppl 79:7-22
191. Shevach EM (1976):
The function of macrophages in antigen
recognition by guinea pig T-lymphocytes.
III. Genetic analysis of the antigens mediating
macrophage-T-lymphocyte interaction.
J Immunol 116:1482-1489
192. Silberberg E, Baer RL, Rosenthal SA (1976):
The role of Langerhans cells in allergic
contact hypersensitivity. A review of the
findings in man and guinea-pigs.
J Invest Dermatol 66:210-217
193. Silberberg-Sinakin I, Thorbecke GJ (1980):
In: "The reticulo-endothelial system:
a comprehensive treatise".
(Hrsg. Carr J und Daems WT).
Plenum Press, New York
194. Simon C (1980):
Klinische Pädiatrie.
Ein Lehrbuch der Kinderheilkunde.
FK Schattauer-Verlag

195. Smith JL jr (1971):
Tumors of the corium.
In: The skin (Hrsg. Helwig EB, Mostofi FK)
Williams & Wilkins Co., Baltimore

196. Smith TJ, Wagner RR (1967):
Rabbit macrophage interferons.
J Exp Med 125:579-593

197. Sobel JD, Gallin JI (1979):
Polymorphonuclear leukocyte and monocyte
chemoattractants produced by human fibroblasts.
J Clin Invest 63:609-618

198. Stanley ER, Chen DM, Lin HS (1978):
Induction of macrophage production and
proliferation by purified colony stimulating factor.
Nature 274:168-170

199. Starink TM, Hausmann R, van Delden L, Neering H (1977):
Atypical fibroxanthoma of the skin.
Brit J Dermatol 97:167-177

200. Steigleder GK (1979):
Dermatologie und Venerologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart

201. Stevanović DV (1979):
Fibrosarcoma of the skin.
Dermatol Monatsschr 162:104-115

202. Stingl G, Katz S, Clement L, Green I, Shevach E (1978):
Immunologic functions of Ia bearing epidermal
Langerhans cells.
J Immunol 121:2005-2013

203. Stingl G (1980):
Immunological aspects of Langerhans cells.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:42
204. Straus W (1970):
Localization of the antigen in popliteal lymph nodes
of rabbits during the formation of antibodies to
horseradish peroxidase.
J Histochem Cytochem 18:131-142
205. Tanaka Y, Goodman JR (1972):
Electron microscopy of human blood cells.
Harper a. Row
206. Taunton OD, Yeshurun D, Jarrat M (1978):
Progressive nodular histiocytoma.
Arch Dermatol 114:1505-1508
207. Teller H, Helle S (1965):
Zur Kasuistik und Pathogenese der
multiplen Retikulohistiozytome.
Hautarzt 16:473-477
208. Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman F (1978):
The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis
with massive lymphadenopathy.
Arch Dermatol 114:191-197
209. Thiers H, Moulin G, Fayolle J (1971):
Les réticuloses circonscrites à évolution lente.
Arch Med Quest 3:195-212
210. Thorbecke GJ, Silberberg-Sinakin I, Flotte TJ (1980):
Langerhans cells as macrophages in skin and lymphoid
organs.
J Invest Dermatol 75:32-43

211. Turk JL (1980):
Immunologic and nonimmunologic activation of macrophages.
J Invest Dermatol 74:301-306
212. Unanue ER, Cerottini JC (1970):
The immunogenicity of antigen bound to the plasma
membrane of macrophages.
J Exp Med 31:711-725
213. Van der Valk P, te Velde J, Jansen J, Ruiter DJ,
Spaander PJ, Cornelisse CJ, Meijer CJLM (1981):
Malignant lymphoma of true histiocytic origin:
histiocytic sarcoma.
Virchows Arch (Pathol Anat) 391:249-265
214. Van Ewijk W, Verzijden HM, Kwast TM, Leugex-Meyer SW (1979):
Reconstitution of the thymus dependent area in the spleen
of lethally irradiated mice. A light and electron microscop-
ic study of the T-cell microenvironment.
Cell Tiss Res 192:1-23
215. Van Furth R (1976):
Origin and kinetics of mononuclear phagocytes.
Ann Acad Sci 278:161-175
216. Van Furth R, Raeburn JA, van Zwet TL (1979):
Characteristics of human mononuclear phagocytes.
Blood 54:485-500
217. Van Furth R (1980):
Mononuclear phagocytes of the skin and other organs.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:7-20
218. Van Waarde D, Hulsing-Hesselink E, van Furth R (1977):
Humoral regulation of monocytopoiesis during an
inflammatory reaction caused by particulate substances.
Blood 50:141-154

219. Van Waarde D, Hulsing-Hesselink E, van Furth R (1977):
Properties of a factor increasing monocytopoiesis (FIM)
occurring in the serum during the early phase of a
inflammatory reaction.
Blood 50:727-742
220. Van Waarde D, Hulsing-Hesselink E, van Furth R (1978):
Humoral control of monocytopoiesis by an activator and
an inhibitor.
Agents Action 84:432-437
221. Veerman A (1974):
On the interdigitating cells in the thymus-dependent
area of the rat spleen: A relation between the mononuclear
phagocyte system and T-lymphocytes.
Cell Tiss Res 148:247-257
222. Veldman JE (1970):
Histophysiology and electron microscopy
of the immune response.
NV Niemeyer, Groningen
223. Veldman JE, Kaiserling E (1980):
In: "the reticuloendothelial system: a comprehensive
treatise", (Hrsg. Carr B und Daems WT).
Plenum Press, New York
224. Verallo VM, Fand SB (1969):
DNA measurements in lymphomatoid papulosis:
Evidence for this new entity.
J Invest Dermatol 53:51-57
225. Volkman A, Gowan JL (1965):
The origin of macrophages from bone marrow in the rat.
Brit J Exp Path 46:62-70

226. Wahl LM, Ohlsen CE, Sandberry AL et al. (1977):
Prostaglandin regulation of macrophage collagenase
production.
Proc Natl Acad Sci USA 74:4955-4958
227. Walther D, Scheicher-Gottron E (1960):
Ein weiterer Beitrag zum klinischen und histologischen
Bild der multiplen Retikulohistiozytome der Haut bei
einer Patientin ohne rheumatoide Gelenkveränderungen.
Derm Wschr 141:485-496
228. Westen WL (1976):
Disorders of phagocyte function.
Arch Dermatol 112:1589-1596
229. White RG (1963):
Functional recognition of immunologically competent
cells by means of the fluorescent antibody technique.
Ciba Found Study Group 16:6
230. Winkelmann RK, Muller SA (1963):
Generalized eruptive histiocytoma:
a benign papular histiocytic reticulosis.
Arch Dermatol 88:586-595
231. Winkelmann RK, Welborn WR (1969):
Xanthome und maligne Retikulosen.
Der Hautarzt 12:550-555
232. Winkelmann RK (1980):
Adult histiocytic skin disease.
Giorn Ital Dermatol Venereol 115:67-76
233. Wolff K, Sollereder B (1969):
Intranuclear and extracellular Langerhans cell granules.
J Invest Dermatol 52:424-429

234. Wood DD, Cameron PM, Poe MT, Morris CA (1976):
Resolution of a factor that enhances the antibody
response of T-cell-depleted murine splenocytes from
several other monocyte products.
Cell Immunol 21:88-96
235. Yam LT, Li CY, Crosby WH (1971):
Cytochemical identification of
monocytes and granulocytes.
Am J Pathol 55:283
236. Zakhireh B, Block LH, Root RK (1978):
Neutrophil function and host resistance.
Infection 7:88-97
237. Zala L, Zimmermann A, Armagni C, Krebs A (1981):
Morbus Crosti (Retikulohistiozytom Typ Crosti).
Hautarzt 32:499-504

8. BILDMATERIAL

Abb. 1 (s. 4.2.1) Semidünnschnitt. Dichtes Infiltrat vorwiegend aus histiozytoiden Zellen mit z.T. prominenten Nukleolen und großen zytoplasmatischen Vakuolen (→). 960 x

Abb. 2 (s. 4.2.1) Semidünnschnitt. Überwiegend histiozytoides Infiltrat mit dunklen zytoplasmatischen Granula (→). 960 x

Abb. 3 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Tumorzelle mit segmentiertem Kern (K) und prominenten Golgi-Zisternen (G). Pleomorphe Granula, einige mit Siegelring - (r) und Sattelform (s). 18.800 x

Abb. 4 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Tumorzelle mit unregelmäßigem Kern und zwei prominenten Nukleolen. Im Zytoplasma kleine (→) und riesige (→) multivesikuläre Körperchen. 6.300 x

Abb. 5 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Zwei Tumorzellen mit zahlreichen mikrovilliartigen zytoplasmatischen Fortsätzen. 11.900 x

Abb. 6 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Riesige (→) und kleine (→) multivesikuläre Körperchen unterschiedlichen Füllungsgrades. 27.800 x

Abb. 7 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Zwei riesige multivesikuläre Körperchen (*) mit nur wenigen Vesikeln. 14.500 x

Abb. 8 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Riesiges multivesikuläres Körperchen (→) mit dichtgepackten Vesikeln und pleomorphes Granulum (*). 21.500 x

Abb. 9 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Handtaschenförmiges pleomorphes Granulum (→) neben atypischen Mitochondrien. 44.600 x

Abb. 10 (s. 4.2.1) Dünnschnitt. Pleomorphe Granula (→), kleine multivesikuläre Körperchen (→) sowie eine Intermediärform (*). 24.900 x

Abb. 11 (s. 4.2.2) Dünnschnitt. Histiozytäre Zellen mit verwobenen Zellgrenzen. Im Zytoplasma mehrere dense bodies (→), Mitochondrien, Vesikel sowie RER. 7.800 x

Abb. 12 (s. 4.2.2) Dünnschnitt. Zahlreiche unregelmäßige dense bodies sowie kleine Vesikel (→) im histiozytären Zytoplasma. 9.600 x

Abb. 13 (s. 4.2.2) Dünnschnitt. Mehrere polygonale Lipidvakuolen (→) als Zeichen der beginnenden Fettspeicherung. 9.300 x

Abb. 14 (s. 4.2.3) Dünnschnitt. Histiozytäre Schaumzelle mit plasmalemmalen Pseudopodien. Homogene (→) und granuläre (→) Lipideinschlüsse. 9.900 x

Abb. 15 (s. 4.2.4) Dünnschnitt. Histiozytäre Tumorzelle mit zahlreichen kleinen Vesikeln sowie einigen multivesikulären Körperchen (→). 20.000 x

Abb. 16 (s. 4.2.5) Dünnschnitt. Tumorzellen mit großen gefurchten Kernen und Nukleosphäridien (→). Im Zytoplasma perinukleäre Fibrillen, zahlreiche Vesikel sowie spärlich RER. 11.500 x

Abb. 17 (s. 4.2.5) Dünnschnitt. Intermediäre Zelle mit zwei Kernen und großem Nukleolus. Zahlreiche Zisternen des RER. 10.800 x

Abb. 18 (s. 4.2.6) Dünnschnitt. Lymphoide Zellen unterschiedlicher Größe. In den eingebuchteten Kernen deutliche Nukleolen. 3.700 x

Abb. 19 (s. 4.2.6) Dünnschnitt. Große immunoblastäre Zelle mit wenig Zytoplasma. Im heterochromatinarmen Kern zwei prominente Nukleolen. 13.200 x

Abb. 20 (s. 4.2.7) Dünnschnitt. Zwei interdigitierende Retikulumzellen, erkennbar am hellen, voluminösen Zytoplasma mit kräftigen Fortsätzen. Einer der chromatinarmen Kerne zeigt die typische Segmentierung. 4.700 x

Abb. 21 (s. 4.2.7) Dünnschnitt. Kleiner Lymphozyt, umkleidet von Zytoplasmaausläufern einer interdigitierenden Retikulumzelle. 12.100 x

Abb. 22 (s. 4.2.8) Dünnschnitt. Große Infiltratzelle mit organellenarmem Zytoplasma. Prominenter Nukleolus. 11.200 x

Abb. 23 (s. 4.2.8) Dünnschnitt. Sézary-ähnliche Zelle mit multipel eingebuchtetem Zellkern. Dichte zytoplasmatische Fibrillenbündel (→). 9.100 x

Abb. 24 (s. 4.2.9) Dünnschnitt. Entdifferenzierte Tumorzelle mit gewelltem Kern und großem Nukleolus. 12.800 x

Abb. 25 (s. 4.2.9) Dünnschnitt. Makrophage unauffälliger Morphologie mit mehreren, z.T. großen dense bodies. 6.300 x

Abb. 26 (s. 4.2.10) Dünnschnitt. Ausschnitt einer Riesenzelle vom Langanstyp mit unruhigen Zellgrenzen. Zahlreiche dense bodies. 10.500 x

Abb. 27 (s. 4.2.10) Dünnschnitt. Epitheloidzelle. 9.000 x

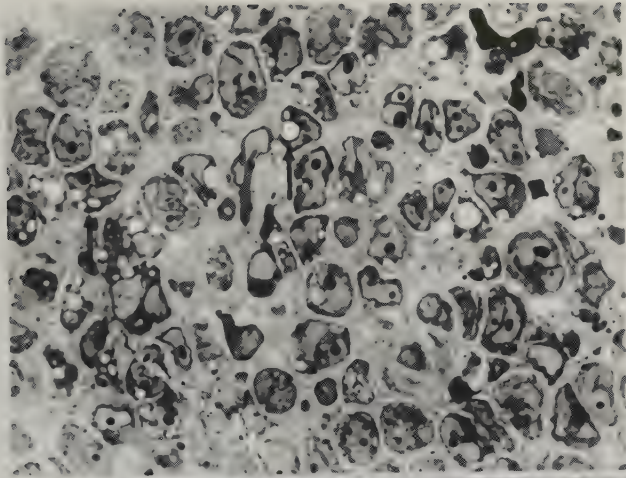


Abb. 1

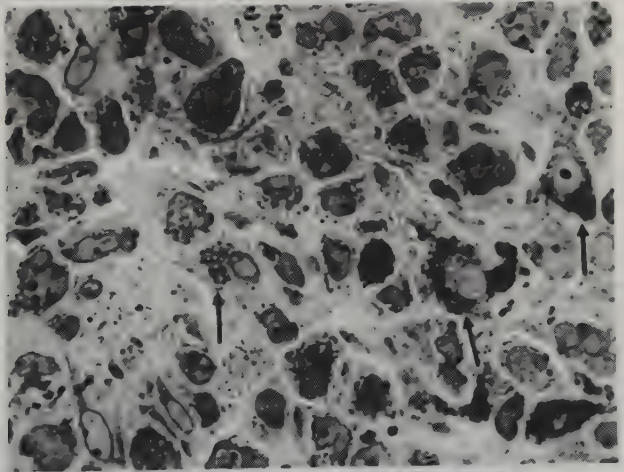
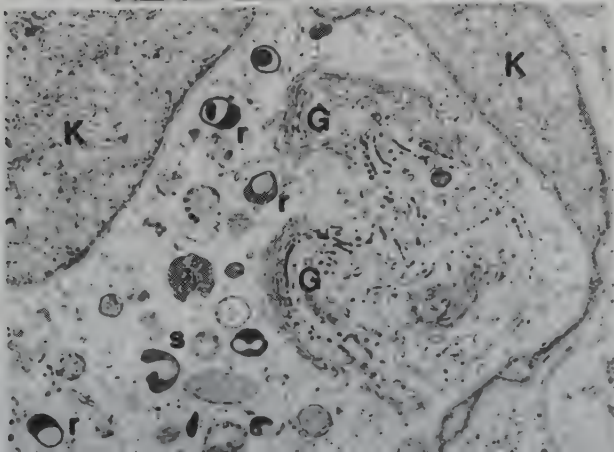


Abb. 2

Abb. 3



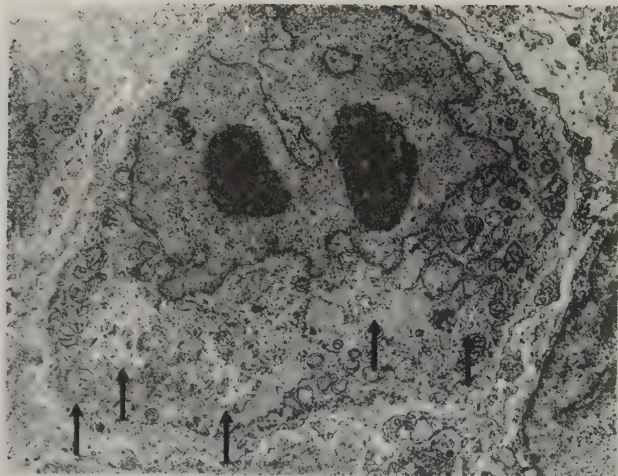


Abb. 4

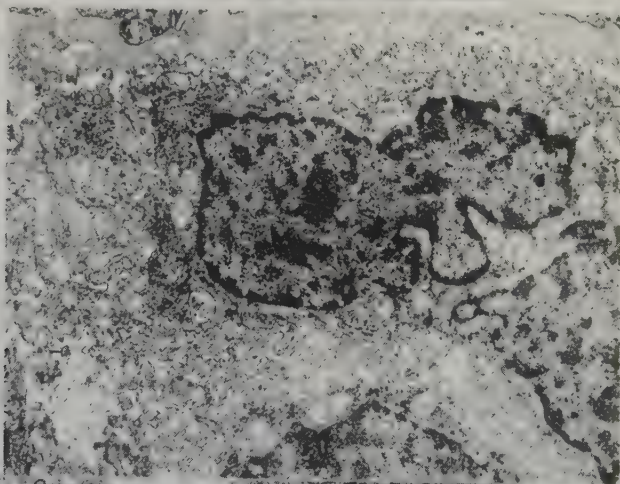


Abb. 5

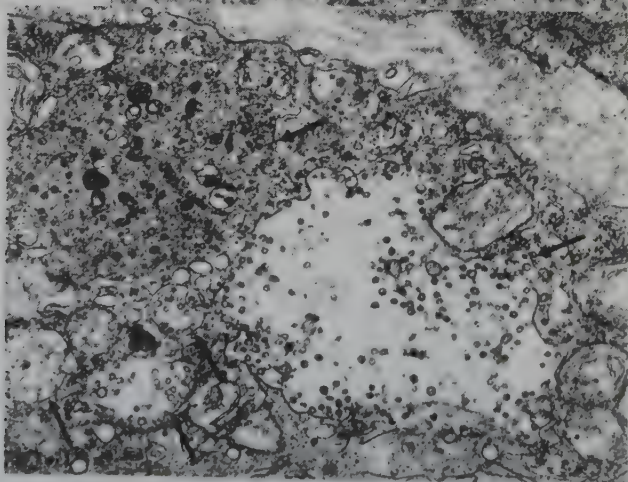


Abb. 6

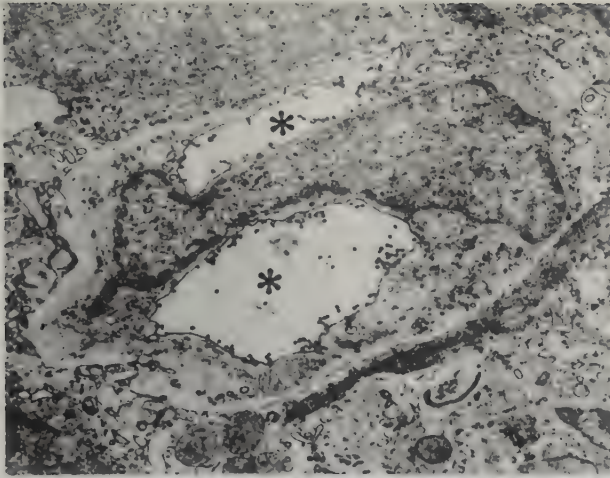


Abb. 7

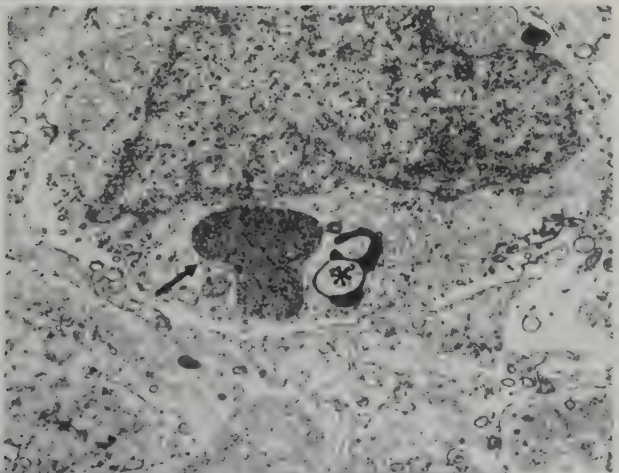


Abb. 8

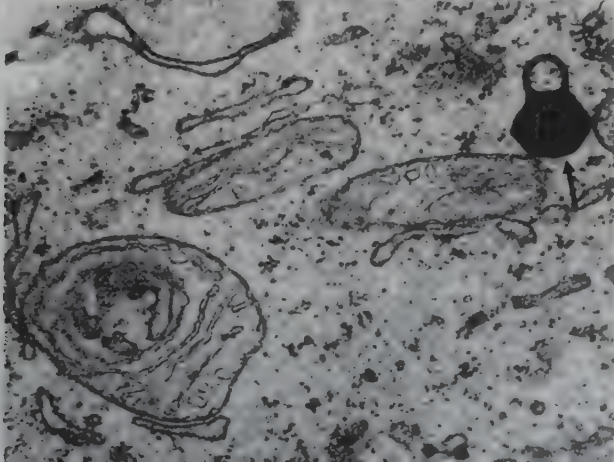


Abb. 9

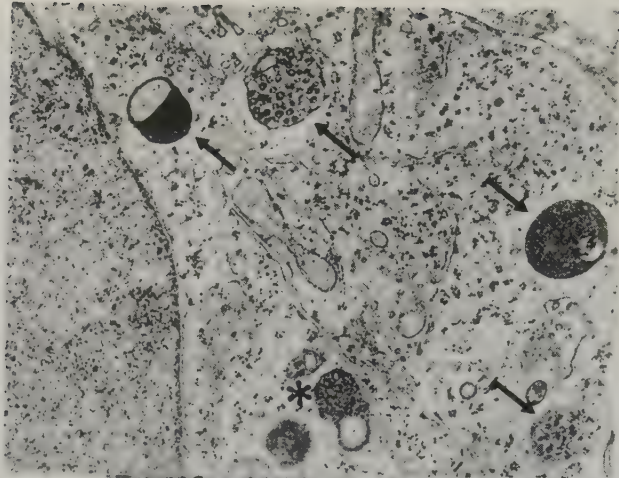


Abb. 10

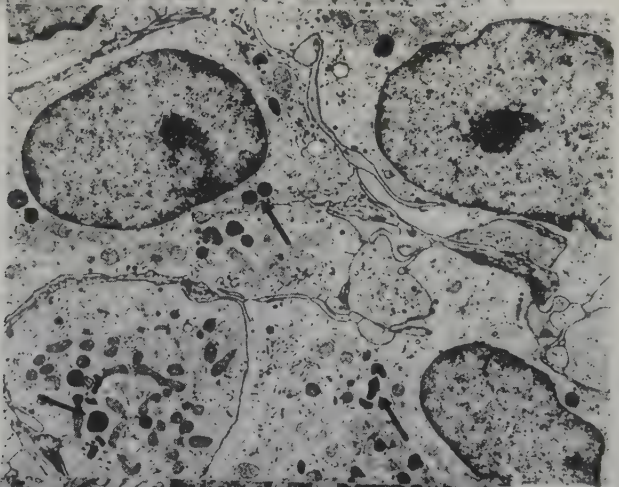


Abb. 11

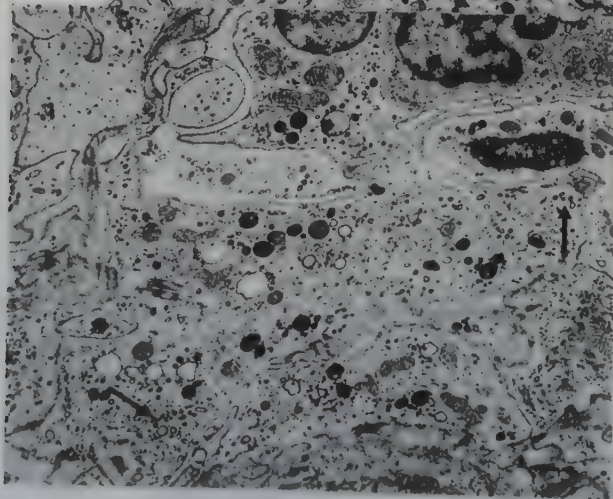


Abb. 12

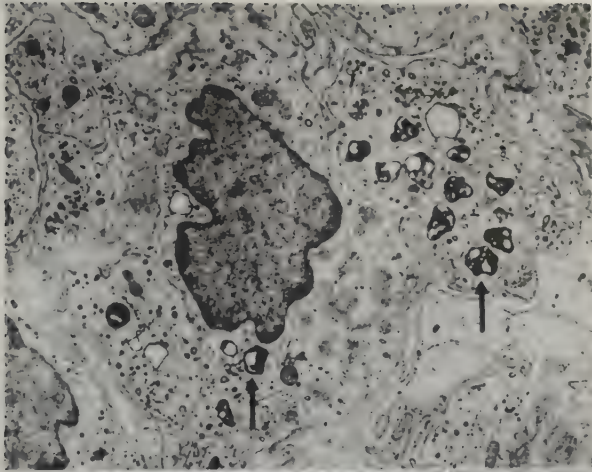


Abb. 13

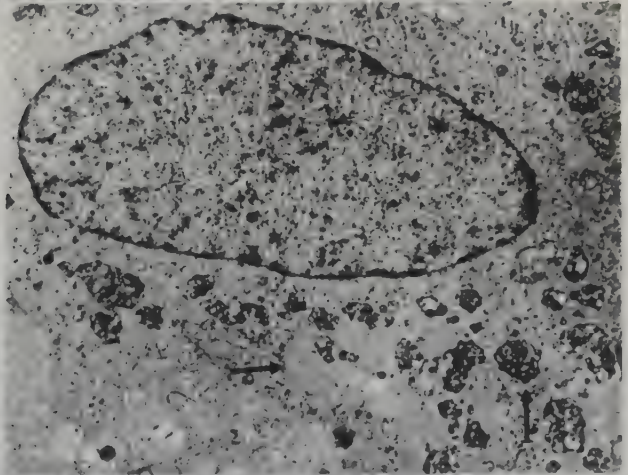
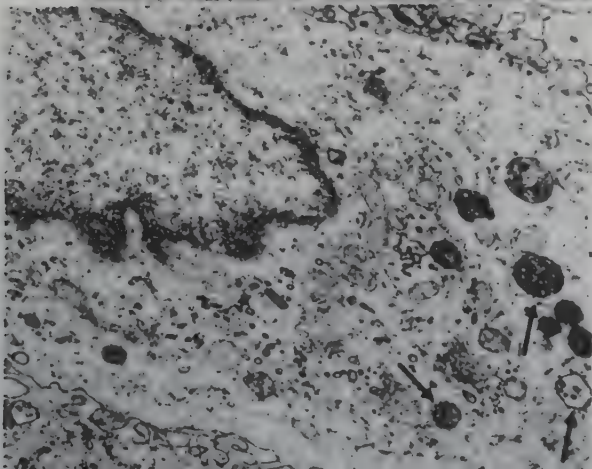


Abb. 14

Abb. 15



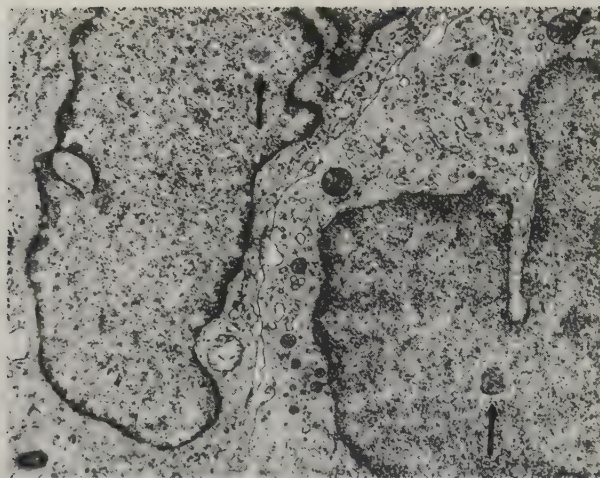


Abb. 16

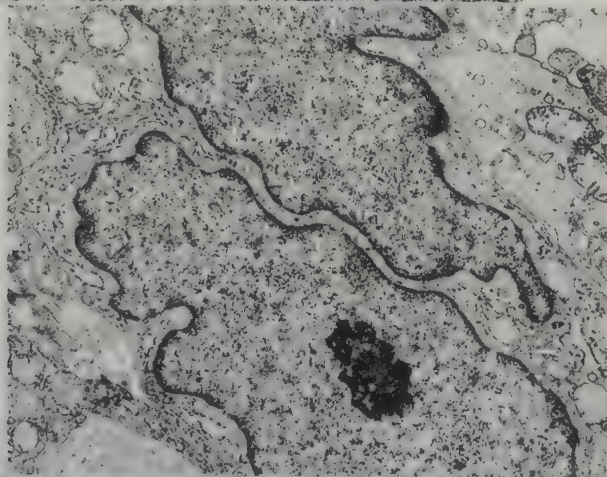


Abb. 17

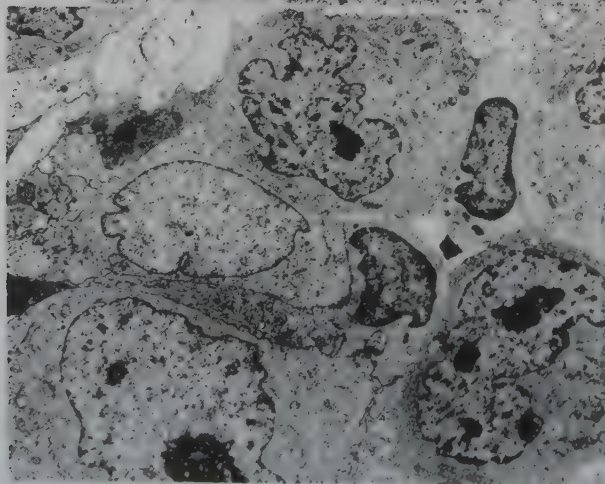


Abb. 18

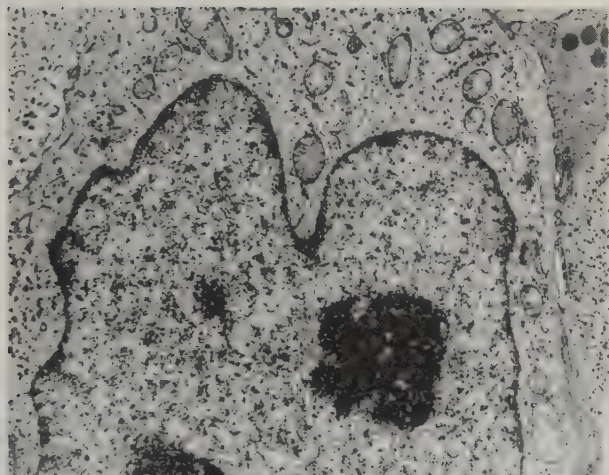


Abb. 19

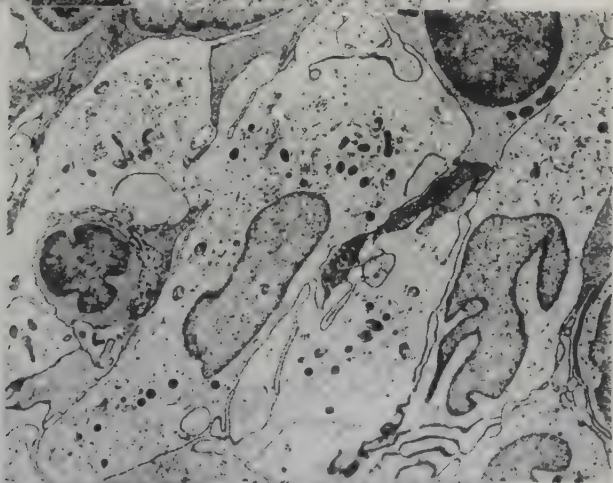


Abb. 20

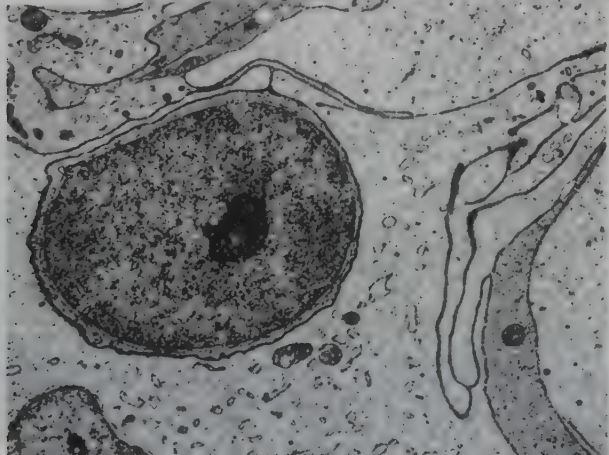


Abb. 21

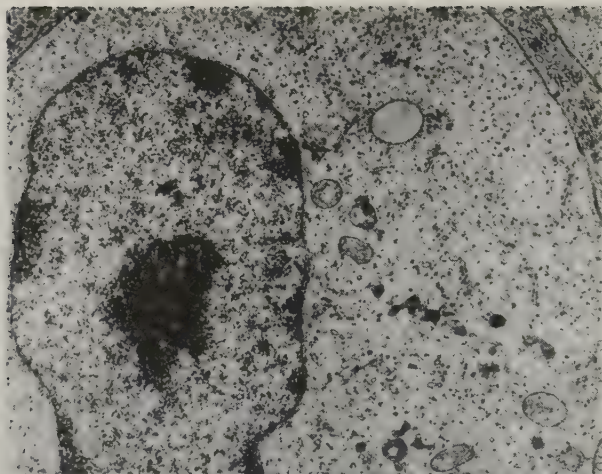


Abb. 22

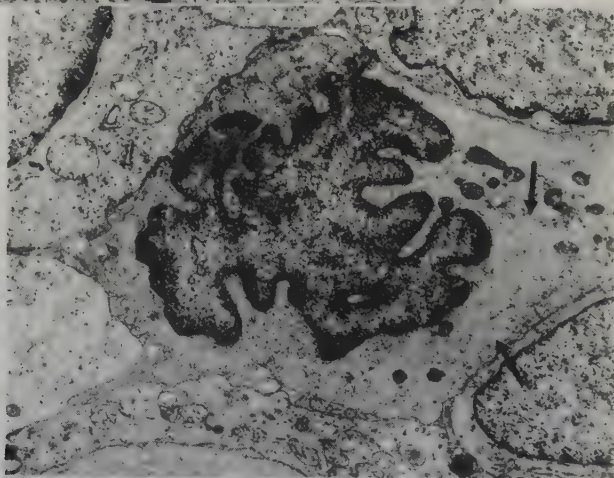
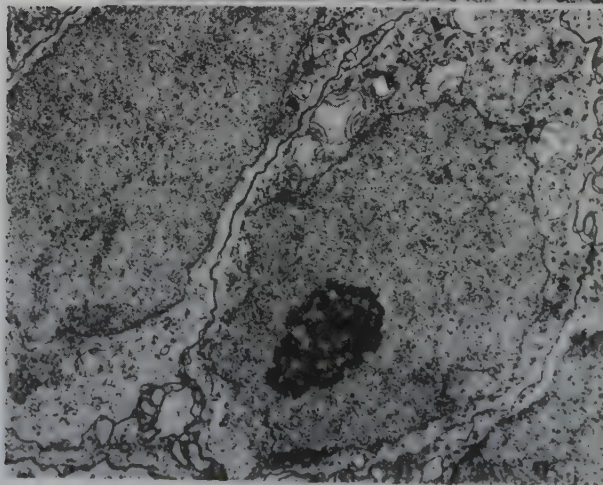


Abb. 23

Abb. 24



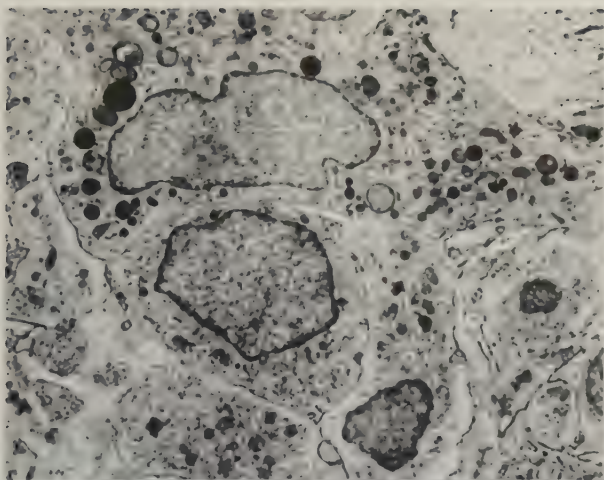


Abb. 25

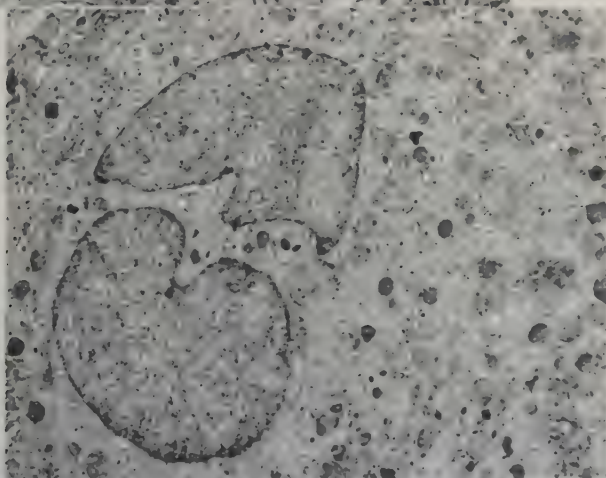


Abb. 26

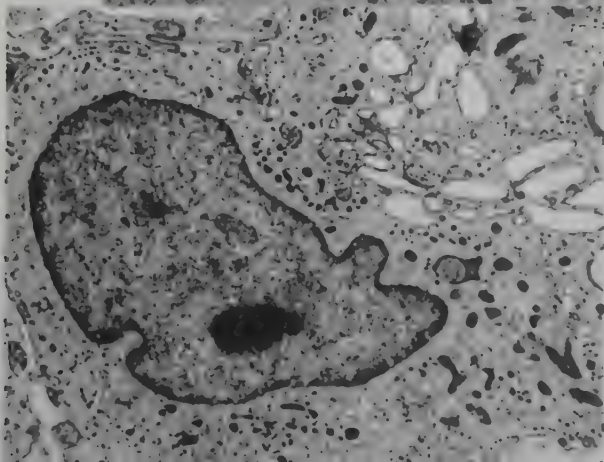


Abb. 27

9. TABELLE HISTIOZYTÄRER DERMATOSEN

Tabelle 1: Benigne histiozytäre Dermatosen

	<u>Klinisches Bild</u>	<u>Lichtmikroskopie</u>	<u>Ultrastruktur</u>
Dermatofibrom/ Histiozytom	Meist solitäre harte dunkle Knoten	Fibroblastische bis histiozytäre Zellen	Keine Atypien
Generalisiertes eruptives Histiozytom (sehr selten)	Lange bestehende Papeln mit spontaner Rückbildung, keine Allgemeinsymptomatik	Monomorphes histiozytäres Infiltrat	Regelmäßig geschichtete Körper
Juveniles Xanthogranulom	Initial rötliche, dann gelbliche Knötchen mit Spontanregression	Schaumzellen (besonders in älteren Läsionen)	Unregelmäßige dichte bodies, kleine Vesikel Myelinfiguren, komma- förmige Körper
Multizentrische Retikulohistiozytose (selten)	Meist Papeln, gel. Xanthome und Ery- throdemie; destruktive Polyarthrit	Schaumzellen und vielkernige Riesen- zellen	Myelinfiguren, Granula
Progressives noduläres Histiozytom (sehr selten?)	Schnell wachsende Knötchen	Oberflächl. und tiefe histiozytäre Infiltrate von unterschiedlicher Zusammensetzung	Vakuolierte Lipide

Tabelle 1: Benigne histiozytäre Dermatosen

/2

<u>Klinisches Bild</u>	<u>Lichtmikroskopie</u>	<u>Ultrastruktur</u>
(Kongenitale) selbst- heilende Retikulohi- stiozytose (sehr selten)	Meist schon bei Geburt vorhandene symptomlose Papeln, spontane Rückbildung	Regelmäßig geschichtete Körper, einige Langerhansgranula
Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie	Vergrößerte (zervikale) Lymphknoten, Hauterschei- nungen in 10 %, spontane Rückbildung	Leuko- oder Erythro- phagozytose
Xanthoma disseminatum	Gelbliche Knötchen (bes. Beugeseiten); Diabetes insipidus; Spontanheilung	Myelinfiguren

Tabelle 2: Histiozytäre Dermatosen mit zweifelhafter Prognose

	<u>Klinisches Bild</u>	<u>Lichtmikroskopie</u>	<u>Ultrastruktur</u>
Atypisches Fibroxanthom	Solitärer Tumor, selten Metastasen	Maligne erscheinendes pleomorphes Infiltrat mit bizarren Riesenzellen und atypischen Mitosen	Zytoplasmatische Fibrillen, gel. Myelinfiguren
Dermatofibrosarcoma protuberans	Multinodulärer Tumor	"Storiforme" Zellanordnung	Dünne Zellfortsätze, basallaminaähnlicher Zellüberzug
Morbus Crosti (ungenügend definiert)	Tumoren vornehmlich am Rücken, langer Verlauf, gutes Ansprechen auf Therapie	Lymphozytäres Infiltrat mit großen "Blasten"	Histiozytärer Zellmarker der "Blasten"
Lymphomatoides Granulomatose (sehr selten)	Hauptsächlich pulmonale Manifestation, häufig Hauterscheinungen	Perivaskuläres, destruktives Infiltrat aus Lymphozyten und Histiozyten	Unauffällige Histiozyten
Primäre kutane atypische Histiozytose mit fakultativer Generalisierung (sehr selten?)	Disseminierte Tumoren, späte systemische Beteiligung, gute Therapieerfolge	Monomorphes histiozytäres Infiltrat	Riesige multivesikuläre und/oder pleomorphe Granula

Tabelle 3: Maligne histiozytäre Dermatosen

<u>Klinisches Bild</u>	<u>Lichtmikroskopie</u>	<u>Ultrastruktur</u>
Histiozytäres Lymphom (selten)	Lange bestehende Knoten mit späterer interner Beteiligung	Monomorphes Infiltrat mit histiozytären Zellmarkern
Histiozytosis X	3 klinische Untergruppen	Langerhansgranula
Malignes fibröses Histiozytom	Solitärer Tumor	Merkmale histiozytärer und fibroblastischer Zellen
Maligne Histiozytose (selten)	Hohes Fieber, rapides Fortschreiten, Hauter- scheinungen (Knoten u. Plaques) in ca. 20 %	Polymorphes histiozy- täres Infiltrat mit Erythrophagozytose
(Myelo)monozytäre Leukämie	Unterschiedlich große Tumoren	Monomorphe Zellen, "dense bodies"
Neurobiotisches Xanthogranulom (sehr selten)	Flache normolipämische Xanthome; paraneoplastisches Syndrom	Regelmäßig geschichtete Körper

Herrn Prof.Dr.med. Christian Schmoeckel möchte ich für die stete Bereitschaft zu einer Unterredung danken. Er war mit seinen kritischen Anregungen ein ständiger Impuls zur Weiterentwicklung dieser Arbeit.

Dank gebührt ebenfalls Frau E. Januschke, Frau J. Pfab, Frau V. Teppert und Frau E. Ebmeyer für die fachkundige Unterstützung in technischen Fragen.

Lebenslauf

Name:	<u>Hans</u> Josef Maier
Geburtstag und -ort:	26. Mai 1956, Mainburg
Glaubensbekenntnis:	röm. katholisch
Eltern:	Josef Maier und Ehefrau Bernhardine, geb. Schestak
Beruf des Vaters:	Regierungsamtsrat
Schulbildung:	4 Jahre Volksschule in Mainburg von 1962 bis 1966 9 Jahre mathem.-naturwissen- schaftl. Gymnasium in Mainburg von 1966 bis 1975
Wehrdienst:	3 Monate bei Pionier-, 12 Monate bei Sanitätsbataillon, von Juli 1975 bis Sept. 1976
Auslandsaufenthalt:	9 Monate Italienischstudium an der Universität für Ausländer in Perugia 6 Monate Medizinstudium an der Universität Pisa
Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München:	Beginn im Sommersemester 1978, Physikum im März 1980, 1. Staatsexamen im März 1981, 2. Staatsexamen im März 1983, 3. Staatsexamen im April 1984
	Approbation am: 08.06.1984

